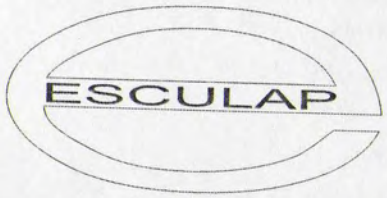
*Referenţi ştiinţifici:*
Prof. dr. CAROL STANCIU
Prof. dr. ADRIAN COSOVANU
Prof. dr. MARIA COVIC
Prof. dr. GABRIEL UNGUREANU

Avizat pentru publicare de Consiliul Profesoral
al Facultăţii de Medicină,
U.M.F. "Gr. T. POPA" Iaşi




**ESCULAP - 92** **JUNIMEA**

**ISBN 973-37-0834-8**

**RODICA GHIURU** **ANCA TRIFAN**

**ADRIAN COVIC**

# CURS DE MEDICINĂ INTERNĂ

## Vol. II

## BOLILE APARATULUI DIGESTIV

EDITURA JUNIMEA

IAŞI - 2003

*Coperta de serie: MIHAI BUJDEI*

*Culegere şi tehnoredactare:*
*Prof. dr. IOAN GÎLCĂ*

## CUVÂNT ÎNAINTE

Dintre toate specialităţile medicale, gastroenterologia a fost probabil domeniul în care s-au produs, în ultimele decade ale secolului XX, cele mai mari progrese în ceea ce priveşte înţelegerea mai profundă a fiziologiei aparatului digestiv, a fiziopatologiei, a modalităţilor de diagnostic invaziv care nu mai lasă loc pentru nici o îndoială, şi nu în cele din urmă a tratamentului bolilor gastro-intestinale şi hepatice.

Descoperirea a ceea ce a devenit bacteria secolului, *Helicobacter pylori,* a pus baze noi pentru înţelegerea şi tratarea bolilor peptice şi a dat speranţe pentru prevenirea limfomului MALT şi a cancerului gastric.

În hepatologie s-au produs adevărate revoluţii. Hepatitele cronice virale au devenit mult mai bine cunoscute şi au apărut tratamente care se adresează chiar agentului etiologic. Problemele de diagnostic, standardizarea indicaţiilor de tratament antiviral şi urmărirea complexă a acestor tipuri de tratamente reprezintă informaţii fără de care un medic, indiferent de specialitate, nu mai poate porni la drum. Chiar şi în tratamentul cirozelor hepatice s-au ivit unele speranţe; terapia complexă endoscopică şi farmacologică a diminuat mortalitatea asociată hemoragiei digestive superioare prin efracţie de varice esofagiene.

Gastroenterologia a devenit o specialitate complexă, care cere medicului ce îmbrăţişează aceste preocupări, asimilarea de tehnici multiple, care trebuie aplicate însă doar cu o profundă cunoaştere a fiziologiei şi patologiei.

Volumul de faţă se adresează studentului de anul IV şi V, dar şi medicului practician şi doreşte să asigure cantitatea de informaţii necesară pentru a-l face capabil să diagnosticheze şi să traseze tratamentul bolnavului cu afecţiuni digestive, aşa cum este astăzi posibil.

În acelaşi timp, autorii au dorit să dezvolte simţul critic al studentului, capacitatea sa de a contempla nivelul actual al cunoştinţelor, lăsându-i mintea neîncorsetată de dogme, ci mai degrabă deschisă, aşteptând cu nerăbdare noile teorii şi mai ales tratamentele mai eficace şi cu mai puţine efecte adverse.

Sperăm că atât studentul cât şi medicul practician vor găsi un sprijin şi un prieten în acest volum.

*Autorii*



# CUPRINS

**Capitolul 1 - PATOLOGIA ESOFAGIANĂ** ..... 17
**Malformaţii congenitale esofagiene**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 17
Stenoza congenitală esofagiană ..... 17
Duplicaţiile congenitale ale esofagului ..... 17
Atrezia de esofag ..... 18
Fistula esotraheală congenitală fără atrezie de esofag ..... 19
**Afecţiunile esofagiene motorii**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 20
Acalazia sfincterului esofagian superior (SES) ..... 21
Acalazia cardiei ..... 23
Afecţiuni motorii de tip spastic ale esofagului neted ..... 26
**Boala de reflux gastro-esofagian**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 28
Definiţie ..... 28
Etiopatogenie ..... 28
Morfopatologie ..... 29
Tablou clinic ..... 30
Examen paraclinic ..... 30
Diagnostic pozitiv ..... 31
Diagnostic diferenţial ..... 31
Evoluţie, complicaţii şi prognostic ..... 32
Tratament ..... 32
**Esofagul Barrett**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 34
Definiţie ..... 34
Etiologie ..... 34
Tablou clinic ..... 35
Examen paraclinic ..... 35
Diagnostic pozitiv ..... 35
Diagnostic diferenţial ..... 35
Evoluţie, complicaţii şi prognostic ..... 35
Tratament ..... 36

**Stenozele esofagiene benigne**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 37
Etiologie ..... 37
Tablou clinic ..... 37
Diagnostic pozitiv ..... 37
Evoluție, complicații, prognostic ..... 38
Tratament ..... 38
**Esofagita acută postcaustică**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 39
Etiologie ..... 39
Morfopatologie ..... 39
Tablou clinic ..... 40
Diagnostic pozitiv ..... 40
Evoluție, complicații, prognostic ..... 40
Tratament ..... 41
**Diverticulii esofagieni**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 42
Definiție ..... 42
Etiologie ..... 42
Tablou clinic ..... 43
Examen paraclinic ..... 43
Complicații ..... 44
Prognostic ..... 44
Tratament ..... 44
**Corpii străini intraesofagieni**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 44
Tablou clinic ..... 45
Examen paraclinic ..... 45
Evoluție, complicații, prognostic ..... 45
Tratament ..... 45
**Infecțiile esofagiene**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 46
Infecțiile esofagiene fungice ..... 46
Infecțiile esofagiene virale ..... 48
Infecțiile esofagiene bacteriene ..... 50



**Tumorile esofagiene benigne**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 53
Tablou clinic ..... 53
Examen paraclinic ..... 53
Diagnostic diferențial ..... 54
Complicații ..... 54
Tratament ..... 54
**Tumorile esofagiene maligne**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 55
Carcinomul scuamos ..... 55
Etiologie ..... 55
Morfopatologie ..... 56
Tablou clinic ..... 56
Examen paraclinic ..... 57
Diagnostic pozitiv ..... 57
Diagnostic diferențial ..... 57
Stadializare ..... 57
Evoluție, complicații, prognostic ..... 60
Tratament ..... 60
Adenocarcinomul esofagian ..... 62
Melanomul esofagian ..... 62
Carcinomul cu celule mici ..... 62
**Sindromul Plummer-Vinson**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 62
**Inelul Schatzki**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 63
**Perforația esofagului**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 63
**Ruptura de esofag (Sindromul Boerhaave)**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 63
**Sindromul Mallory-Weiss**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 64

**Capitolul 2 – ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 65
Etiopatogenie ..... 66
Clasificare ..... 68

Tablou clinic ..... 69
Examen paraclinic ..... 71
Diagnostic pozitiv ..... 76
Diagnostic diferențial ..... 76
Complicații ..... 76
Hemoragia digestivă superioară ..... 76
Perforația ..... 77
Stenoza pilorică ..... 78
Degenerarea malignă a ulcerului gastric ..... 81
Periviscerita ..... 81
Tratament ..... 81
Tratamentul medical ..... 82
Tratamentul endoscopic ..... 88
Tratamentul chirurgical ..... 90

**Capitolul 3 – CANCERUL GASTRIC**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 91
Definiție ..... 91
Etiopatogenie ..... 91
Morfopatologie. Stadializare ..... 97
Tablou clinic ..... 98
Examen paraclinic ..... 100
Diagnostic pozitiv ..... 104
Diagnostic diferențial ..... 105
Evoluție, complicații, prognostic ..... 108
Tratament ..... 108

**Capitolul 4 – BOLILE INLAMATORII INTESTINALE**
*(Rodica Ghiuru, Anca Trifan, Adrian Covic)* ..... 112
Etiopatogenie ..... 112
Morfopatologie ..... 115
Boala Crohn ..... 115
Rectocolita ulcero-hemoragică ..... 115
**Boala Crohn** ..... 116
Tablou clinic ..... 116
Boala Crohn cu localizare la intestinul subțire ..... 117



Boala Crohn cu localizare colonică ..... 118
Boala Crohn cu localizare esofagiană ..... 118
Boala Crohn cu localizare gastrică sau duodenală ..... 118
Examen paraclinic ..... 119
Diagnostic pozitiv ..... 120
Diagnostic diferențial ..... 121
Complicații ..... 124
**Rectocolita ulcero-hemoragică** ..... 126
Tablou clinic ..... 126
Examen paraclinic ..... 126
Diagnostic pozitiv ..... 128
Diagnostic diferențial ..... 128
Complicații ..... 128
**Tratamentul bolilor inflamatorii** ..... 129
Regim igieno-dietetic ..... 129
Tratamentul medicamentos antiinflamator ..... 130
Tratamentul medicamentos cu antibiotice ..... 132
Tratamentul cu corticoizi ..... 133
Tratamentul cu medicamente imunosupresive ..... 134
Tratamentul cu inhibitori ai eicosanoidelor ..... 135
Tratamentul cu acizi graşi cu lanț scurt ..... 135
Tratament cu medicamente antituberculoase ..... 135
Tratament imunomodulator ..... 135
**Strategia terapeutică în Boala Crohn** ..... 136
**Strategia terapeutică în rectocolita ulcero-hemoragică** ..... 137
**Indicațiile tratamentului chirurgical** ..... 139

**Capitolul 5 – CANCERUL COLORECTAL**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 140
Definiție ..... 140
Epidemiologie ..... 140
Etiopatogenie. Elemente generale de carcinogeneză ..... 141
Morfopatologie ..... 153
Tablou clinic ..... 154

**Cancerul colorectal asimptomatic (Screening Cancer-Rectocolic** ..... 154
**Cancerul colorectal simptomatic** ..... 158
Examen paraclinic ..... 159
Diagnostic pozitiv ..... 165
Diagnostic diferențial ..... 166
Prognostic ..... 167
Tratament ..... 167

**Capitolul 6 – DIAGNOSTICUL ÎN AFECȚIUNILE HEPATICE. HEPATOMEGALIA. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HEPATOMEGALIILOR**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 171
Anamneza şi examenul clinic în bolile hepatice ..... 172
Teste de laborator utilizate în diagnosticul afecțiunilor hepatice ..... 173
Investigații imagistice ..... 175
**Hepatomegalia. Diagnosticul diferențial al hepatomegaliilor** ..... 178
Topografia normală a ficatului ..... 178
**Hepatomegalia** ..... 179
Clasificare ..... 179
Patogeneză ..... 179
Etiologie ..... 180
Diagnostic diferențial ..... 182

**Capitolul 7 - HEPATITELE CRONICE**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 184
Definiție ..... 184
Clasificare ..... 184
Diagnosticul hepatitelor cronice ..... 188
Evoluție şi prognostic ..... 188
Particularități ale diferitelor tipuri de hepatită cronică ..... 189



**Hepatitele cronice virale** ..... 183
Hepatita cronică virală B ..... 189
Hepatita cronică virală D ..... 202
Hepatita cronică virală C ..... 203
**Hepatita cronică autoimună** ..... 209
Clasificare ..... 209
Tablou clinic ..... 210
Examen paraclinic ..... 211
Diagnostic pozitiv ..... 211
Diagnostic diferențial ..... 212
Evoluție şi prognostic ..... 212
Tratament ..... 212
**Hepatite cronice de cauze metabolice** ..... 213
Hemocromatoza ..... 213
Boala Wilson ..... 214
**Hepatita cronică alcoolică** ..... 215
Steatoza hepatică ..... 216
Tablou clinic ..... 216
Examen paraclinic ..... 216
Diagnostic pozitiv ..... 218
Prognostic ..... 218
Tratament ..... 218
Hepatita cronică alcoolică ..... 218
Tablou clinic ..... 218
Examen paraclinic ..... 219
Diagnostic pozitiv ..... 219
Diagnostic diferențial ..... 220
Evoluție şi prognostic ..... 220
Tratament ..... 220

**Capitolul 8 - CIROZELE HEPATICE**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 222
Definiție ..... 222
Clasificare ..... 222
Tablou clinic ..... 224
Examen paraclinic ..... 226

Diagnostic pozitiv ..... 231
Prognostic ..... 232
Complicații. Diagnosticul și tratamentul complicațiilor ..... 234
Consecințe metabolice ..... 234
Encefalopatia hepatică ..... 236
Ascita și edemele ..... 242
Sindromul hepato-renal ..... 251
Hemoragia digestivă ..... 255
Complicații hepato-pulmonare ..... 269
Litiaza biliară ..... 273
Cancerul hepatocelular ..... 273
**Ciroza biliară primitivă** ..... 278
Tablou clinic ..... 278
Examen paraclinic ..... 279
Tratament ..... 279

**Capitolul 9 - LITIAZA BILIARĂ**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 281
Definiție. Epidemiologie ..... 281
Etiopatogenie ..... 281
Morfopatologie ..... 283
**Litiaza biliară veziculară. Forme clinice** ..... 285
Forma asimptomatică ..... 285
Forma cu sindrom dispeptic biliar ..... 285
Forma cu colică biliară ..... 285
Diagnosticul diferențial al colicii biliare ..... 286
Tratamentul colicii biliare ..... 286
Examenul paraclinic în litiaza biliară ..... 287
**Diagnosticul pozitiv în litiaza biliară** ..... 288
**Complicațiile litiazei biliare** ..... 288
**Complicații infecțioase** ..... 289
Colecistita acută ..... 289
Empiemul colecistului ..... 292
Perforația colecistului ..... 292
Colecistita emfizematoasă ..... 292



Colecistita cronică litiazică ..... 293
**Complicații mecanice** ..... 293
Coledocolitiaza ..... 293
Sindromul Mirizzi ..... 298
**Pancreatita acută biliară** ..... 299
**Complicații neoplazice** ..... 299
**Tratamentul litiazei biliare** ..... 299
Locul tratamentului non-chirurgical în tratamentul litiazei biliare ..... 299
Tratamentul chirurgical ..... 300

**Capitolul 10 - SINDROMUL ICTERIC. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERELOR**
*(Anca Trifan, Rodica Ghiuru, Adrian Covic)* ..... 301
Definiția sindromului icteric ..... 301
Diagnosticul diferențial al icterului ..... 301
Clasificarea icterelor ..... 302
Diagnostic pozitiv al sindromului icteric ..... 306
Diagnostic diferențial ..... 311
Tratament ..... 311
**Principalele entități patologice asociate cu icter** ..... 312
**Condiții caracterizate de hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată)** ..... 312
**Icterul neonatal** ..... 312
**Sindroamele icterice ereditare** ..... 312
Sindromul Crigler-Nayar ..... 312
Sindromul Gilbert-Meulengrach ..... 316
**Condiții caracterizate de hiperbilirubinemie directă (conjugată)** ..... 317
**Boli ereditare** ..... 317
Sindromul Dubin-Johnson ..... 317
Sindromul Rotor ..... 318
Colestaza intrahepatică recurentă benignă ..... 319
**Boli dobândite** ..... 319
Sindromul colestatic ..... 319

Definiție ..... 319
Clasificare. Etiologie ..... 320
Tablou clinic ..... 322
Examen paraclinic ..... 324
Diagnostic pozitiv ..... 325
Tratament ..... 328

Bibliografie ..... 331

# CAPITOLUL 1

# PATOLOGIA ESOFAGIANĂ

## MALFORMAȚII CONGENITALE ESOFAGIENE

### *STENOZA CONGENITALĂ ESOFAGIANĂ*

Stenoza congenitală a esofagului este o malformație rară, caracterizată printr-o anomalie congenitală a peretelui esofagian ce determină un anumit grad de stenoză. *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe disfagie, regurgitații și prelungirea timpului de alimentare a copilului, la care se adaugă examenul radiologic baritat esofagian.

### TRATAMENT

Tratamentul este chirurgical (constând în rezecția segmentară) sau endoscopic (prin dilatare).

### *DUPLICAȚIILE CONGENITALE ALE ESOFAGULUI*

Duplicațiile congenitale esofagiene sunt de obicei localizate în 1/3 proximală sau 2/3 distale ale esofagului și pot fi tubulare sau chistice. Clinic determină disfagie, dureri retrosternale, dispnee și tulburări de ritm cardiac.

Duplicațiile care se localizează pe esofagul cervical sunt diagnosticate precoce la copii, întrucât determină tuse cronică și pneumopatie recidivantă, datorită compresiunii traheobronșice cronice.

## EXAMEN PARACLINIC

Examenul paraclinic precizează diagnosticul.

↳ *Examenul radiologic* toracic (față și profil) evidențiază o opacitate rotundă mediastinală posterioară.

↳ *Tranzitul esofagian baritat* evidențiază în duplicația chistică elemente de compresiune esofagiană.

↳ *Endosonografia* diferențiază o formațiune solidă de una chistică.

↳ *Computertomografia* evidențiază duplicațiile chistice și compresiunea pe organele vecine.

## TRATAMENT

Tratamentul constă în rezecție chirurgicală.

## *ATREZIA DE ESOFAG*

*Definiție*: Atrezia de esofag se caracterizează prin întreruperea continuității esofagului, asociată în cele mai dese cazuri cu fistulă esotraheală. În funcție de asocierea și localizarea fistulei esotraheale se pot descrie următoarele tipuri de atrezie esofagiană:

- Atrezie fără fistulă;
- Atrezie cu fistulă esotraheală joasă;
- Atrezie cu fistulă esotraheală înaltă;
- Atrezie cu fistulă esotraheală joasă și înaltă.

## TABLOU CLINIC

Nou-născutul prezintă crize de tuse, dispnee, cianoză și hipersalivație. În timpul alimentării se poate instala o criză de asfixie.

*Exemenul obiectiv* relevă la nivelul aparatului respirator raluri bronșice datorită secrețiilor care sunt antrenate odată cu respirația. Inspecția abdomenului evidențiază în formele de atrezie de esofag însoțite de fistulă esotraheală, o distensie abdominală datorată trecerii aerului prin esofag în stomac.





## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se face prin verificarea permeabilității esofagului cu ajutorul unei sonde Néltaon introduse pe cale nazală sau bucală. Diagnosticul de atrezie esofagiană este suspicionat atunci când sonda se oprește la circa 8-9 cm de arcada gingivală. Radiografia toraco-abdominală efectuată după introducerea sondei va pune în evidență capătul sondei, care este oprit la nivel toracic. În caz de fistulă esofagiană se poate diagnostica o pneumonie de aspirație și meteorism abdominal.

## TRATAMENT

Tratamentul este chirurgical, de urgență, indicându-se secțiunea fistulei esotraheale și anastomoză termino-terminală a capetelor esofagului.

## *FISTULA ESOTRAHEALĂ CONGENITALĂ FĂRĂ ATREZIE DE ESOFAG*

Această malformație esofagiană constă în existența unui traiect fistulos, oblic în jos și înapoi între esofag și trahee.

## TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează prin accese de tuse și cianoză instalate în timpul alimentației copilului, la care se asociază pneumopatiile recurente.

## TRATAMENT

Tratamentul constă în intervenția chirurgicală corectoare.

## AFECŢIUNILE ESOFAGIENE MOTORII

Tulburările motorii esofagiene se clasifică în două grupe:
- tulburările sfincterului esofagian superior şi esofagului cervical (cu musculatură striată);
- tulburări ale esofagului inferior (cu musculatură netedă) şi ale sfincterului esofagian inferior.

### A. Tulburările sfincterului esofagian superior şi ale esofagului cervical (cu musculatură striată)

Cauzele tulburărilor motorii ale segmentului faringo-esofagian (sfincterul esofagian superior – SES) şi ale esofagului cervical sunt multiple, incluzând boli ale sistemului nervos central, ale plăcii motorii, ale nervilor cranieni, ale musculaturii striate, modificări locale de structură şi disfuncţii ale SES (tab. 1).

*Tabelul 1*

**Cauzele tulburărilor motorii ale segmentului faringo-esofagian şi esofagului cervical**

*(după Anca Trifan, Carol Stanciu, M. Grigorescu, 2001)*

| Localizarea | Afecţiuni |
|---|---|
| Afecţiuni ale S.N.C. | - accidente vasculare cerebrale;<br>- paralizia pseudobulbară;<br>- tumori bulbare;<br>- boli degenerative;<br>- scleroza amiotrofică laterală<br>- siringomielia;<br>- tabesul;<br>- disautonomia familială;<br>- sechele polimielită;<br>- boala Parkinson; |
| Afecţiuni ale plăcii motorii | - miastenia gravis; |
| Afecţiuni ale nervilor cranieni | - afectarea nervului vag determinat de traumatisme, difterie, toxine, diabet, intervenţii chirurgicală; |





| | |
|---|---|
| Afecţiuni ale musculaturii striate | - dermatomiozită;<br>- polimiozită;<br>- boală mixtă ţesut conjunctiv;<br>- miozită cu incluziuni;<br>- distrofii musculare;<br>- distrofie oculo-faringiană;<br>- miopatii din hiper-, hipotiroidie, trichineloză, boli granulomatoase, hipomagnezemie; îmbătrânire; |
| Afecţiuni locale structurale | - tumori;<br>- corpi străini;<br>- infecţii;<br>- gută voluminoasă;<br>- osteofite cervicale;<br>- abcese retrofaringiene;<br>- webs;<br>- radioterapie;<br>- sechele postchirurgicale; |
| Afecţiuni ale SES | - disfuncţii ale tonusului de repaus:<br>* hipotinicitate<br>* hipertonicitate<br>- tulburări ale relaxării SES:<br>* absenţa relaxării (acalazia SES)<br>* închiderea precoce<br>* relaxarea tardivă |

### *ACALAZIA SFINCTERULUI ESOFAGIAN SUPERIOR (SES)*

#### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează prin disfagie însoţită de tuse, disfonie, înecări în timpul alimentării, regurgitaţie nazală a alimentelor şi scăderea ponderală.

## EXAMEN PARACLINIC

- *Examenul radiologic* cu pastă de bariu cu videofluoroscopie evidenţiază căderea difuză a bariului direct în valecule şi în sinusurile piriforme. La acestea se adaugă contracţii faringiene puternice, stază în valecule şi sinusurile piriforme, deschiderea incompletă a SES, semne de aspiraţie în laringe.
- *Manometria faringo-esofagiană* poate pune în evidenţă o relaxare incompletă a SES, cu o presiune deglutitivă reziduală între 10-80 mmHg, contracţie paradoxală a SES în timpul deglutiţiei, o relaxare tardivă a SES în relaţie cu contracţia peristaltică faringiană, sau contracţii peristaltice faringiene anormale.
- *Endoscopia* se utilizează în scopul diagnosticului diferenţial cu alte leziuni cu aceeaşi localizare.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul clinic şi de datele obţinute la manometria faringo-esofagiană. Videofluoroscopia poate evidenţia modificări de tranzit prin segmentul faringo-esofagian.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- Hipertonicitatea (spasmul) SES; manometria relevă o presiune a SES mai mare de 150 mmHg.
- Hipotonicitatea SES; clinic pacienţii prezintă eructaţii determinate de intrarea liberă a aerului în esofag, iar examenul manometric pune diagnosticul pozitiv.
- Stenoza congenitală a esofagului.

## TRATAMENT

Posibilităţile terapeutice sunt următoarele:

- dilatarea cu balonaş;
- injecţia intrasfincteriană de toxină botulinică în cadranele posterioare;





- intervenţie chirurgicală ce constă în miotomia cricofaringianului.

**B. Tulburări ale esofagului inferior (cu musculatură netedă) şi ale sfincterului esofagian inferior.**

### *ACALAZIA CARDIEI*

*Definiţie*: Acalazia cardiei se caracterizează printr-un deficit de relaxare a sfincterului esofagian inferior (SEI), cu dispariţia progresivă a mişcărilor peristaltice esofagiene.

SEI va crea un obstacol în calea alimentelor spre stomac, cu dilatarea progresivă a esofagului. Boala este mai frecventă în tre 25-60 de ani, afectând în mod egal femei şi bărbaţi. Etiologia acalaziei cardiei nu este elucidată, luându-se în consideraţie atât implicarea unor factori genetici, cât şi un mecanism imunologic.

## TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este dat de instalarea sindromului esofagian.

- *Disfagia* pentru solide şi pentru lichide care se ameliorează la adoptarea unei anumite poziţii de către bolnav şi anume: îndreptarea spatelui, manevra Valsalva sau ridicarea braţelor. Uneori disfagia îmbracă aspectul de "disfagie paradoxală", fiind mai severă pentru lichide. Consumul de băuturi carbogazoase în timpul mesei poate ameliora disfagia prin forţarea SEI datorită creşterii presiunii intraesofagiene.
- *Durerea toracică retrosternală* poate iradia în umeri, mandibulă şi posterior, instalându-se uneori noaptea, trezind bolnavul din somn.
- *Regurgitaţia* se caracterizează prin eliminarea de alimente nedigerate amestecate cu saliva, ce poate apare şi în cursul nopţii şi este cauzată de dilatarea esofagului
- *Sughiţul,* determinat de stimularea terminaţiilor vagului de către un esofag dilatat.
- *Simptomele pulmonare* se manifestă prin tuse nocturnă, wheezing şi senzaţia de înecare, fiind secundare aspiraţiei de

alimente în arborele traheo-bronşic, datorită stazei esofagiene. La aceste simptome se asociază *pirozisul* şi uşoara scădere ponderală.

Examenul obiectiv este normal.

## EXAMEN PARACLINIC

↳ *Examenul radiologic toracic* poate evidenţia lărgirea mediastinului, nivel hidroaeric în treimea medie a stomacului şi absenţa camerei cu aer a stomacului. Aspiraţia poate determina imagine de pneumonie şi chiar de abces pumonar.

↳ *Radioscopia eso-gastrică* cu sulfat de bariu evidenţiază un bolus baritat care stă în corpul esofagian sau este "plimbat" în sus şi în jos, de către unde ineficiente, trecând în cantităţi mici în stomac. Cu timpul esofagul se dilată progresiv, devine tortuos şi seamănă cu sigmoidul. În porţiunea terminală a esofagului se efilează şi îmbracă aspectul caracteristic de "cioc de pasăre".

↳ *Endoscopia* evidenţiază dilataţia esofagiană cu stagnarea alimentelor şi contracţia SEI, făcând diagnosticul diferenţial cu tumorile maligne.

↳ *Manometria esofagiană* este examenul de elecţie pentru diagnosticul pozitiv şi evidenţiază absenţa relaxării sau o relaxare insuficientă a SEI, ca răspuns la deglutiţie, însoţită de o peristaltică esofagiană anormală în regiunea cu muşchi neted.

↳ *Scintigrafia esofagiană* este o investigaţie de excepţie şi evidenţiază o întârziere a trecerii bolusului marcat cu un radiotrasor prin esofag până în stomac

↳ *Computer tomografia* se recomandă pentru diagnosticul diferenţial cu tumori maligne.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv de acalazia cardiei se pune pe tabloul clinic dominat de disfagie şi regurgitaţii de alimente şi salivă, la care se asociază examenul radiologic baritat, cu aspectul esofagului în "cioc de pasăre" şi dilatarea esofagiană.





Manometria esofagiană confirmă diagnosticul, evidenţiind absenţa peristalticii în 2/3 inferioare ale esofagului şi absenţa relaxării SEI.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial în acalazia cardiei se face cu *pseudoacalazia,* care poate apărea în diferite tumori maligne (cancerul esofagian, scuamos, cancerul gastric, cancerul pulmonar), sau în cadrul sarcoidozei şi amiloidozei, prin infiltrarea segmentului distal al esofagului. În aceste situaţii endoscopia şi biopsia sunt examene strict necesare pentru precizarea diagnosticului.

*Acalazia cardiei* trebuie diferenţiată şi de *tulburările motorii esofagiene de tip spastic,* în care predomină durerea toracică anterioară şi de *boala Chagas* dată de parazitul *Tripanosoma cruzii* prin distrugerea plexurilor mienterice din esofag.

## EVOLUŢIE, COMPLICAŢII ŞI PROGNOSTIC

Boala evoluează lent în trei stadii: stadiul hiperkinetic, stadiul hipokinetic şi stadiul akinetic până la esofagul pseudosigmoidian.

*Complicaţiile* acalaziei cardiei sunt următoarele:

- ✓complicaţii esofagiene: esofagita şi cancerul esofagian;
- ✓complicaţii extraesofagiene:
  - ✓ complicaţii pulmonare;
  - ✓ malnutriţia cu scădere ponderală.

***Prognosticul*** este de obicei benign.

## TRATAMENT

### *1. TRATAMENTUL MIORELAXANT*

↳ *Tratamentul farmacologic miorelaxant* se poate face cu atropină, nitraţi şi blocanţi de calciu care scad presiunea

SEI. Se administrează isosorbid dinitrat 5-10 mg, sau nifedipină 10-40 mg sublingual.

- *Toxina botulinică cu administrare intrasfincteriană* în doză de 80 UI, repartizată egal în cele patru cadrane scade presiunea SEI, efect ce durează 6-18 luni.

### 2. *DILACERAREA MUSCULATURII SEI*

Dilacerarea musculaturii SEI se face fie prin dilatare, fie chirurgical.

↳ *Dilatarea pneumatică* se face cu dilatatoare tip Brown –Mc Hardy, Hurst sau Rigiflex.

↳ *Tratamentul chirurgical* constă în miotomie cu abord transtoracic (de preferat) sau transabdominal.

↳ *Chirurgia laparascopică* este metoda de elecție.

## C. Afecțiuni motorii de tip spastic ale esofagului neted

Afecțiunile motorii de tip spastic ale esofagului neted îmbracă următoarele forme clinice:

- Spasmul difuz esofagian;
- Esofagul hiperperistaltic;
- Spasmul esofagian localizat;
- Hipertonia SEI;
- Tulburări spastice neclasificabile.

### TABLOU CLINIC

Tulburările spastice esofagiene se traduc clinic prin disfagie, durere toracică anterioară și mai rar regurgitații.

### EXAMEN PARACLINIC

↳ *Tranzitul baritat cu fluoroscopie sau videofluoroscopie* pune în evidență unde nonpropulsive, terțiare, în regiunea netedă a esofagului cu aspect de "buclă" de păr. Uneori bolusul este segmentat și ia aspect de "tirbușon".





↳ *Endoscopia* se efectuează pentru diagnosticul diferențial cu cancerul esofagian, esofagite, ulcer.

↳ *Manometria esofagiană* evidențiază modificări ale regiunii nedete a esofagului.

↳ *pH-metria ambulatorie* poate evidenția reflux patologic.

### DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe existența disfagiei asociată cu durere toracică anterioară, la care se adaugă examenul radiologic și manometric.

### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu esofagitele, cancerul esofagian, stenozele esofagiene benigne, diverticulii esofagieni.

Durerea toracică anterioară trebuie diferențiată de durerea coronariană și de acalazie forma viguroasă (cu durere intensă).

### TRATAMENT

Posibilitățile terapeutice în afecțiunile motorii de tip spastic ale esofagului neted sunt următoarele:

- Tratamentul cu miorelaxanți: nifedipină 10 mg x 4/zi sau isosorbiddinitrat 5-10 mg x 4/zi;
- Injecții cu toxină botulinică;
- Dilatarea cu bujii a esofagului distal;
- Dilatarea cu balonaș;
- Miotomia chirurgicală;
- Inhibitori ai pompei de protoni în doze mici: omeprazol 20 mg/seara, care ameliorează simptomele determinate de reflux;
- Antidepresive și/sau anxiolitice.

# BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

*Definiţie*: Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) se caracterizează prin prezenţa refluxului gastroesofagian (RGE), cu trecerea unei părţi din conţinutul gastric în esofag. Se poate complica cu esofagita de reflux, caracterizată prin apariţia leziunilor inflamatorii ale mucoase esofagiene. Datele epidemiologice privind BRGE evidenţiază că aceasta este cea mai frecventă afecţiune a tractului digestiv superior în ţările avansate.

## ETIOPATOGENIE

BRGE este determinată de RGE care poate apare în diferite circumstanţe: la fumători, alcoolici, obezi, sarcină, după vagotomie, intervenţii chirurgicale în zona esofagiană, în neuropatia autonomă diabetică, precum şi după unele medicamente (de ex. anticolinergicele neselective). Unele forme severe de BRGE asociate cu sindrom Barrett pot avea origine genetică. BRGE apare mai ales după 40 de ani şi este mai frecventă la bărbaţi.

În patogenia BRGE intervin următorii factori:

**1. Incompetenţa mecanismelor de barieră antireflux.**

♣ *Tulburările localizate la nivelul sfincterului esofagian inferior (SEI):*

- relaxarea tranzitorie a SEI este cauza esenţială a RGE şi constă într-o relaxare completă a sfincterului, ce nu este declanşată de deglutiţie;
- răspunsul adaptativ anormal al SEI la creşterea presiunii intragastrice. Presiunea intragastrică este mai mare decât cea a SEI, ceea ce determină RGE. SEI hipotensiv cu o presiune bazală mai mică de 10 mmHg este de asemenea un factor favorizant pentru instalarea RGE.

♣ *Lipsa segmentului intraabdominal al esofagului* determină creşterea presiuni intragastrice în timpul mişcărilor respiratorii,





cu scăderea presiunii esofagiene şi apariţia unui gradient de presiune ce favorizează RGE.

♣ *Pliurile mucoasei gastrice şi unghiul Hiss* (unghiul format la unirea esofagului cu stomacul) realizează în mod normal, un mecanism de barieră antireflux. Unghiul Hiss lărgit sau modificarea pliurilor mucoasei gastrice la nivelul joncţiunii esogastrice sunt factori favorizanţi pentru RGE.

**2. Întârzierea evacuării gastrice în tulburări de motilitate gastro-duodenală.**

Distensia gastrică postprandială determinată de întârzierea evacuării gastrice, cu relaxarea tranzitorie prin mecanism reflex vagal a SEI determină reflux gastro-esofagian. Conţinutul refluxului poate fi acid, alcalin sau mixt. Cu cât concentraţia de HCl este mai mare, cu atât esofagita de reflux este mai severă.

**3. Clearance-ul esofagian**

Clearance-ul esofagian este capacitatea esofagului de a curăţi materialul refluat. Cu cât această curăţire se face mai rapid, cu atât scade timpul de contact al conţinutului RGE cu mucoasa esofagiană şi riscul de esofagită peptică.

**4.** La aceste mecanisme se adaugă **scăderea rezistenţei mucoasei esofagiene la acid,** datorită scăderii secreţiei de mucus şi bicarbonat de către celulele epiteliale, asociată cu o eliberare insuficientă de prostaglandine.

**5. Helicobacter pylori** şi anume tulpinile Cag A-pozitive ar juca un rol de protecţie împotriva apariţiei esofagitei, dar intervenţia acestuia în patogenia BRGE este încă neclară.

## MORFOPATOLOGIE

Macroscopic, endoscopic se poate constata o mucoasă esofagiană friabilă, eritematoasă cu edem, exudate, eroziuni sau ulcer.

Microscopic se constată un epiteliu esofagian hiperplazic cu alungirea papilelor, congestie vasculară papilară şi aflux de polinucleare neutrofile.

## TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al BRGE se caracterizează prin simptome tipice şi simptome atipice extraesofagiene.

*Simptomele tipice* sunt următoarele:

- pirozisul care apare la 30-60 minute după mese şi se calmează după administrarea de antiacide;
- regurgitaţia acidă;
- eructaţiile;
- sialoreea;
- odinofagia (deglutiţia dureroasă).

*Simptomele atipice extraesofagiene* sunt multiple şi pot fi digestive şi extradigestive, în sfera ORL, pulmonară, sau durerea toracică noncardiacă. Aceasta este dată de un spasm difuz esofagian la care se poate asocia şi refluxul gastric acid.

Această durere trebuie diferenţiată de durerea din angina pectorală. În RGE se produce scăderea pH-ului esofagian sub 4, ceea ce nu se întâmplă în angina pectorală. Scăderea ponderală, hemoragia digestivă, instalarea unui sindrom anemic şi disfagia sugerază instalarea unor complicaţii severe.

## EXAMEN PARACLINIC

1. *Examenul radiologic baritat* în poziţie Trendelenburg poate evidenţia RGE, precum şi instalarea unor complicaţii ale acestuia.
2. *Monitorizarea pH-ului esofagian* constă în înregistrarea timp de 24 de ore a pH-ului esofagian cu evidenţierea episoadelor de reflux. Un episod de reflux se caracterizează prin scăderea pH-ului esofagian sub 4 (normal>6).
3. *Manometria esofagiană* evidenţiază o presiune sub 10 mmHg a SEI, la care se poate asocia o viteză mai mică de propagare a





contracţiilor peristaltice şi contracţii nonperistaltice mai frecvente.

4. *Examenul scintigrafic* efectuat după un prânz marcat cu $^{99}T_C$ pentru lichide şi cu $^{131}T_C$ pentru solide evidenţiază refluxul în esofag. Dacă acesta depăşeşte 4% din cantitatea de alimente ingerată rezultă că este BRGE.
5. *Esofagoscopia* se utilizează pentru aprecierea asocierii esofagitei peptice şi pentru diagnosticul diferenţial cu alte boli ale esofagului. În aceste situaţii este obligatoriu examenul bioptic.
6. *Testul Bernstein* sau testul perfuziei acide constă în perfuzarea intraesofagiană de HCl 0,1 N, folosindu-se un catater cu capătul distal la 5-8 cm deasupra SEI. Bolnavul cu BRGE prezintă o sensibilitate esofagiană crescută la acid şi din această cauză se instalează pirozisul.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se bazează pe existenţa simptomelor tipice, asociată cu monitorizarea pH-ului esofagian. Testul terapeutic ajută la confirmarea diagnosticului. Acesta constă în tratament cu *omeprazol* 40 mg x 2/zi timp de o săptămână. Diagnosticul de BRGE este sugerat dacă simptomele se ameliorează sau dispar.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al BRGE se face cu următoarele afecţiuni:

- ♣ esofagitele de alte cauze;
- ♣ acalazia cardiei;
- ♣ spasmul difuz esofagian;
- ♣ diverticulii esofagieni;
- ♣ cancerul esofagian;
- ♣ angina pectorală;
- ♣ ulcerul duodenal, ulcerul gastric şi colecistopatiile litiazice, în care durerea poate iradia retrosternal.

## EVOLUȚIE, COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

*Evoluția* este favorabilă sub tratament adecvat.

*Complicațiile* BRGE sunt următoarele:

- esofagita de reflux (esofagita peptică);
- stenoza esofagiană benignă determinată de cicatrizarea leziunilor inflamatorii;
- sindromul Barrett;
- ulcerul esofagian cu posibilitatea de perforație (rarisimă) și mediastinită;
- hemoragia digestivă superioară cu sindrom anemic consecutiv.

*Prognosticul* BRGE este bun.

## TRATAMENT

*Măsuri generale*

▷ *Regimul alimentar* va consta în prânzuri mici și repetate cu evitarea grăsimilor, cafelei, citricelor, codimentelor și alcoolului, care cresc secreția acidă gastrică și irită mucoasa esofagiană agravând BRGE.

▷ *Masa de seară* va fi servită cu cel puțin două ore înainte de culcare.

▷ *Se va interzice fumatul,* deoarece determină scăderea presiunii SEI și favorizează refluxul duodenogastric.

▷ *Se vor evita exercițiile fizice care cresc presiunea intraabdominală,* precum și unele medicamente care scad presiunea SEI: nitriți, calciumblocantele, diazepamul, anticolinergicele.

*Tratamentul medicamentos*

▷ *Medicamentele antiacide* – Maalox, Gelusil, Epicogel, Dicarbocalm se administrează de 4-6 ori pe zi, la 1-2 ore postprandial și au rolul de a neutraliza HCl, de inactivare a pepsinei și efect chelator pe sărurile biliare.

▷ *Preparatele pe bază de alginat* protejează mucoasa esofagiană față de acțiunea corozivă a acidului clorhidric.





Gaviscon suspensie se administrează de 3-4 ori/zi după mesele principale.

▷ *Medicamentele prokinetice* stimulează peristaltismul esofagian, cresc presiunea SEI și accelerează evacuarea gastrică. Acestea sunt:

- metoclopramida (Reglan, Primperan) ce se administrează în doză de 10 mg x 3/zi cu 30 de minute înainte de mesele principale;
- cisaprid (Prepulsid), 5-10 mg x 3/zi cu 30 de minute înainte de mesele principale;
- domperidon (Motilium) 10 mg x 3/zi cu de 30 minute înainte de mesele principale.

▷ *Medicamentele antisecretorii*

- *Blocanții de receptori histaminici* $H_2$ scad secreția gastrică acidă antrenând o ameliorare rapidă și de durată a simptomelor BRGE. Se administrează în doze mai mari decât în ulcerul duodenal, într-un tratament de atac, ce durează 6-8 săptămâni și un tratament de întreținere de durată lungă.

Aceste medicamente sunt următoarele:

- Cimetidina 800 mg/zi
- Ranitidina 300 mg/zi (150 mg x 2/zi)
- Famotidina 40 mg/zi (20 mg x 2/zi)
- Nizatidina 300 mg/zi (150 mg x 2/zi)
- Roxatidina 150 mg/zi (75 mg x 2/zi)

- *Inhibitorii pompei de protoni* (IPP) sunt cele mai puternice medicamente antisecretorii, blocând pompa $H^+/K^+$ATP-ază. IPP sunt următorii:

- Omeprazol 20 mg/zi până la 20 mg x 2/zi în formele severe;
- Lansoprazol 15 mg/zi până la 15 mg x 2/zi în formele severe;
- Rabeprazol 20 mg/zi până la 20 mg x 2/zi în formele severe;
- Esomeprazol 20 mg/zi până la 20 mg x 2/zi în formele severe.

În tratamentul de întreținere, dozele se folosesc la jumătate.

Tratamentul medical se aplică "în trepte", folosindu-se fie strategia "step-down", fie strategia "step-up".

Strategia "step-down" (treapta în jos) foloseşte IPP timp de 6-8 săptămâni cu obţinerea vindecării esofagitei, după care se trece la scăderea dozelor, sau la altă medicaţie.

Strategia "step-up" (treapta în sus) începe cu antiacide, prokinetice, blocanţi histaminici $H_2$ şi la nevoie se trece la IPP.

*Tratamentul chirugical*

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile care nu răspund la tratamentul medicamentos, la cei la care persistă semnele de esofagită, sau atunci când apar complicaţii.

*Intervenţiile mecanice* restabilesc bariera antireflux prin plicaturarea fundusului gastric în jurul esofagului.

*Intervenţiile anatomice* includ tehnicile chirurgicale antireflux.

La aceste metode chirurgicale convenţionale se adaugă *tehnica laparoscopică.*

## ESOFAGUL BARRETT

### ETIOLOGIE

*Esofagul Barrett (EB) – segment lung*, se caracterizează prin metaplazia intestinală localizată pe o lungime de cel puţin 3 cm deasupra joncţiunii esogastrice.

*Esofagul Barrett – segment scurt*, constă în existenţa metaplaziei intestinale pe o lungime mai mică de 3 cm în esofagul terminal. EB se întâlneşte mai frecvent la bărbaţi şi la vârstnici.

EB s-a presupus a fi o afecţiune congenitală, dar în prezent dovezile clinice, endoscopice şi terapeutice demonstrează faptul că este o afecţiune câştigată, secundară BRGE, în care epiteliul scuamos este înlocuit cu epiteliul columnar. Factorii favorizanţi ai acestui proces sunt alcoolul, fumatul, tulburările de motilitate ale esofagului, refluxul alcalin-biliar în esofag şi infecţia cu Helicobacter pylori.





### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este dominat de următoarele simptome: pirozis, regurgitaţii acide, odinofagie şi disfagie. În 1/3 din cazuri, EB este asimptomatic.

### EXAMEN PARACLINIC

*Endoscopia digestivă superioară* evidenţiază un contrast între mucoasa gri-rozată esofagiană şi mucoasa roşie flacără columnară localizată pe o lungime de 2-3 cm deasupra joncţiunii esogastrice (EB segment scurt) sau pe o lungime mai mare de 3 cm (EB segment lung). Biopsia este obligatorie pentru diagnosticul diferenţial cu cancerul esofagian. Examenul histopatologic evidenţiază mucoasa de tip columnar.

*Examenul radiologic baritat* poate evidenţia un ulcer situat la nivelul esofagului distal, sau o stenoză în treimea medie a esofagului.

### DIAGNOSTIC POZITIV

La persoanele cu tablou clinic sugestiv, diagnosticul pozitiv se pune pe baza endoscopiei şi a biopsiei de mucoasă esofagiană.

### DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu hernia hiatală.

### COMPLICAŢII

Complicaţiile EB sunt următoarele:

- Ulcerul Barrett, localizat în porţiunea distală a mucoasei Barrett;
- Stenoza esofagiană;
- Hemoragia digestivă;
- Adenocarcinomul.

## TRATAMENT

*Tratamentul medical* constă în administrarea de *omeprazol* 40 mg/zi timp de 12 săptămâni pentru suprimarea secreției acide și ameliorarea simptomatologiei clinice.

*Tratamentul chirurgical antireflux* se face pentru a se preveni atât refluxul acid cât și cel alcalin, fiind urmat de o incidență mai redusă a adenocarcinomului.

*Tratamentul endoscopic* constă în ablația epiteliului Barrett și se efectuează prin tratament de *contact cu laser*. O altă metodă endoscopică este *mucosectomia,* cu îndepărtarea mucoasei și a submucoasei. Supravegherea endoscopică a EB este strict necesară, pentru a diagnostica precoce displazia și cancerul esofagian în vederea recomandărilor esofagectomiei.

*Esofagectomia* este indicată în cazurile cu displazie de grad înalt, pentru prevenirea instalării cancerului esofagian. Supravegherea endoscopică trebuie să respecte următorul protocol:

- în absența displaziei: endoscopie + biopsie la 2 ani pentru EB–segment lung și la 3 ani pentru EB-segment scurt;
- displazie de grad redus: endoscopie + biopsie la 1 an sau la 6 luni; în situații neconcludente endoscopia și biopsiile se repetă după 3 luni de tratament cu doze mari de IPP;
- displazie de grad înalt: se repetă endoscopia + biopsie la fiecare nivel de 1 cm, după o lună de tratament cu doze mari de IPP, cu interpretarea histopatologică făcută de doi specialiști; dacă se reconfirmă displazia severă sau prezența unei arii de adenocarcinom este indicată esofagectomia.





# STENOZELE ESOFAGIENE BENIGNE

## ETIOLOGIE

Stenozele esofagiene benigne pot avea următoarea etiologie:

- boala de reflux gastro-esofagian;
- radioterapia convențională sau endocavitară;
- stenoze esofagiene determinate de substanțe corozive și unele medicamente (chinină, clorură de potasiu, tetraciclină, săruri de fier);
- consumul de alimente prea reci sau prea fierbinți;
- trauma fizică directă determinată de un corp străin;
- boli esofagiene primare sau secundare (tuberculoză, candidoză, infecții virale, inel Schatzki);
- sclerodermia și poliartrita reumatoidă;
- stenoze esofagiene instalate post intervenții chirurgicale sau endoscopice (postgastrectomie, postmiotomie Heller, postesofagectomie, postdilatare pneumatică din acalazie, postscleroterapie).

## TABLOU CLINIC

Stenozele esofagiene se însoțesc de simptomatologie clinică atunci când lumenul esofagian este mai mic de 13 mm.

Tabloul clinic se caracterizează prin instalarea disfagiei, care la început este intermitentă, pentru alimentele solide, ulterior devine permanentă, progresivă și pentru semisolide și în final pentru lichide.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv este precizat pe baza examenului radiologic baritat care identifică stenoza, localizarea și întinderea acesteia. La examenul radiologic se adaugă endoscopia cu biopsia de mucoasă esofagiană, care vizualizează direct stenoza și face diagnosticul diferențial cu afecțiunile maligne ale esofagului.

## EVOLUȚIE, COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Evoluția este lentă și depinde de etiologia stenozei esofagiene, existând riscul malignizării.

Prognosticul este bun și depinde de posibilitățile terapeutice ale afecțiunilor cauzale.

## TRATAMENT

*Dilatarea endoscopică* este tratamentul de primă intenție în stenozele esofagiene benigne, fiind recomandat la majoritatea pacienților.

Contraindicațiile dilatării stenozelor esofagiene benigne sunt *absolute*: perforația esofagiană, muribunzi, infarctul miocardic acut, sau *relative*: anevrismul toracic voluminos, bolile cardio-pulmonare severe.

Tehnica dilatării constă în introducerea prin stenoză a unor dilatatoare de mărimi crescânde. Dilatatoarele utilizate, precum și caracteristicile tehnice ale acestora sunt redate în tab.2.

*Tabelul 2*

**Dilatatoarele esofagiene și caracteristicile tehnice ale acestora**

*(după Anca Trifan, C. Stanciu, M. Grigorescu, 2001)*

| Dilatator | Fir ghid necesar | Control Rx necesar | Diametru minim (mm) | Diametru maxim (mm) | Număr de pasaje |
|---|---|---|---|---|---|
| KAD | da | nu | 3,0 | 17,3 | 3 |
| Celestin | da | nu | 3,7 | 18 | 2 |
| Savary | da | nu | 5,0 | 20 | multiple |
| Eder-Puestow | da | nu | 3,7 | 19,3 | multiple |
| Balon pe fir ghid | da | da | 2,8 | 20 | 1 |
| Balon TTS | inclus | nu | 1,8 | 20 | 1 |
| Manoley | nu | nu | 4,4 | 16 | multiple |





*Măsurile postdilatare* constau în monitorizarea minimum 4 ore a TA, a pulsului, temperaturii, simptomatologiei și la nevoie se vor efectua radiografia toracică și electrocardiograma. Complicațiile dilatării sunt perforația, hemoragia, pneumonia de aspirație, bacteriemiile și infecțiile piemice (rare).

*Tratamentul chirurgical* și anume rezecția porțiunii stenozate este indicat la tineri care au nevoie de dilatări frecvente, după 2 ani de tratament, la pacienți cu leziuni esofagiene severe, cu stenoze lungi și sinuoase, sau cu ulcer esofagian cronic.

# ESOFAGITA ACUTĂ POSTCAUSTICĂ

## ETIOLOGIE

Esofagita acută postcaustică are drept cauză ingestia involuntară sau voluntară a unor substanțe caustice puternice (sodă caustică, acid sulfuric, acid clorhidric, clorură de mercur). Alcalinele și anume hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu sunt mai caustice pentru mucoasa esofagiană decât acizii, având o penetrație tisulară mai mare și mai rapidă. Aceste substanțe determină necroză de lichefiere, imflamație severă, saponificarea straturilor peretelui esofagian, tromboză vasculară și colonizare bacteriană. Causticele lichide sunt mai ușor înghițite, determinând leziuni severe pe întreaga lungime esofagiană.

## MORFOPATOLOGIE

Leziunile morfopatologice evoluează în 3 stadii:

- stadiul de necroză acută cu durata de 1-4 zile;
- stadiul de granulație;
- stadiul de cicatrizare care apare la sfârșitul săptămânii a treia și este perioada în care se instalează stenozele esofagiene.

Leziunile pot fi superficiale, intermediare și transmurale, cu formare de fistule și perforații.

## TABLOU CLINIC

Bolnavul prezintă imediat după ingestia substanței caustice o durere violentă cu localizare buco-faringiană, retrosternală și epigastrică, disfagie, salivație excesivă, dispnee accentuată datorată edemului laringian, paloare și febră. Examinarea pacientului evidențiază leziuni ulcero-necrotice localizate în cavitatea bucală, hipersalivație și în cazurile severe, stare de șoc.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe datele din anamneză corelate cu prezența leziunilor ulcero-necrotice în cavitatea bucală.

*Endoscopia* poate fi efectuată la 24–48 de ore de la ingestia substanței caustice numai dacă starea generală a pacientului se ameliorează. Alți specialiști recomandă ca endoscopia să fie făcută la 1-3 săptămâni, ținându-se cont de pericolul perforației esofagului. În principiu, endoscopia trebuie evitată între a 5-a și a 14-a zi de la ingestia substanței caustice, când leziunile esofagiene sunt în stadiul de granulație și peretele esofagian este mult subțiat.

*Examenul radiologic baritat* efectuat după 4-6 săptămâni de la ingestia substanței caustice evidențiază stenozele esofagiene.

*Radiografia toracică și abdominală* efectuate în faza acută pot evidenția existența unei perforații esofagiene.

## EVOLUȚIE, COMPLICAȚII ȘI PROGNOSTIC

Leziunile superficiale se vindecă fără sechele, în timp ce leziunile transmurale au o evoluție gravă, cu instalarea de complicații și stenoze severe.

Complicațiile sunt: perforația în mediastin, în căile respiratorii și în cavitatea peritoneală; abcesul pulmonar, edemul pulmonar acut, stenozele esoagiene strânse ce duc la caşexie, carcinomul esofagian și coagularea intravasculară diseminată sunt complicații severe ale intoxicației caustice.





Prognosticul este rezervat, atât cel imediat cât și cel îndepărtat.

## TRATAMENT

Intoxicația caustică reprezintă o urgență medicală, care necesită internare imediată într-o secție de terapie intensivă.

- *Se va asigura funcția respiratorie prin ventilație* corespunzătoare și la nevoie se va interveni cu intubație endotraheală și traheostomie.
- *Se va asigura un acces venos* pentru reechilibrare hidroelectrolitică și combaterea stării de șoc.
- *Se începe nutriția parenterală* și se oprește alimentația orală.
- *Se va evita neutralizarea causticului* prin administrarea unei soluții acide în caz de intoxicație cu alcaline și invers a soluțiilor alcaline, în caz de intoxicații cu soluții acide, deoarece în urma reacției de neutralizare rezultă căldura care agravează arsurile.
- *Se va interzice spălătura gastrică* deoarece se realizează o diluție a toxicului care poate să ducă la extinderea arsurilor.
- *Evitarea provocării vărsăturilor,* deoarece există riscul de aspirație a substanței caustice în căile respiratorii. Prin vărsături, substanța caustică intră din nou în contact cu esofagul, ducând de asemenea la extinderea arsurilor și eventual la perforație.
- *Se va evita traumatismul esofagian* prin instalarea unei sonde gastrice.
- În cazurile cu arsuri profunde și transmurale grave se va combate suprainfecția bacteriană prin *administrarea de antibiotice* cu spectru larg de acțiune, pe o perioadă de aproximativ 7-10 zile.
- Pentru prevenirea stenozelor esofagiene se va indica *tratament cu Prednison* în doze de 60-80 mg/zi timp de 2-3 săptămâni, cu scăderea progresivă a dozelor în următoarele 6 săptămâni. De asemenea, corticoterapia este indicată în urgența pentru edemul acut supraglotic.

- Se vor administra *antagonişti ai receptorilor histaminici* H2 şi sucralfat în suspensie.
- S-au încercat medicamente cu rol de inhibare a sintezei colagenului şi anume *penicillamină, E-aminopropionitril*, fără a fi încă utilizate de rutină.
- *Dilataţiile esofagiene* se recomandă în stenozele esofagiene post caustice la 3-4 săpătămâni după ingestia substanţei caustice.

Tratamentul chirurgical (rezecţia chirurgicală) este indicat în stenozele rezistente la dilatare, precum şi în cazurile în care se constată endoscopic o necroză extinsă. De menţionat că endoscopia este permisă în primele 24-48 de ore în absenţa semnelor de perforaţie.

## DIVERTICULII ESOFAGIENI

*Definiţie*: Diverticulii esofagieni (DE) sunt dilataţii circumscrise, sacciforme ale esofagului. Atunci când sunt interesate toate straturile anatomice se realizează un diverticul "adevărat". Când sunt interesate numai mucoasa şi submucoasa, se dezvoltă un "pseudodiverticul".

### ETIOLOGIE

Diverticulii esofagieni pot fi congenitali sau câştigaţi. După localizare DE sunt:

- DE faringo-esofagieni, situaţi în esofagul cervical;
- DE parabronşici, situaţi în esofagul mijlociu;
- DE epifrenici, situaţi în esofagul inferior.

După mecanismul de producere, DE se clasifică astfel:

- DE de tracţiune, când forţa cauzatoare se exercită din afara peretelui esofagian;
- DE de presiune, când forţa cauzatoare se aplică dinăuntrul lumenului esofagian;
- DE micşti.





Diverticulul Zenker este situat pe faţa posterioară a joncţiunii faringo-esofagiene şi se caracterizează prin protruzia mucoasei între fibrele muşchiului cricoesofagian şi constrictorul inferior al faringelui. Se însoţeşte frecvent de boală de reflux gastro-esofagian şi tulburări ale motilităţii esofagiene.

### TABLOU CLINIC

Simptomatologia clinică se instalează în cazurile de DE mari, sau complicaţi. În diverticulul Zenker primul simptom este *disfagia,* determinată de compresiunea aplicată pe esofag de către punga diverticulară, în care s-au adunat alimente înghiţite. La aceasta se adaugă *regurgitaţiile cu alimente stagnate, accese de tuse nocturnă* cu inhalarea conţinutului diverticular, *hipersalivaţie şi voce bitonală* determinată de compresiunea pe recurent.

Diverticulii esofagieni mijlocii, parabronşici sunt asimptomatici deoarece au coletul larg şi nu reţin alimentele şi secreţiile.

Diverticulii esofagieni epifrenici mici sunt asimptomatici, iar cei mari produc *disfagie*.

### EXAMEN PARACLINIC

- *Examenul radiologic* (cu $BaSO_4$) evidenţiază o *imagine sacciformă* situată în afara lumenului esofagian, legată de esofag printr-un colet îngust sau larg. În pseudodiverticuloza esofagiană, examenul radiologic evidenţiază numeroşi diverticuli mici localizaţi în jumătatea superioară a esofagului.
- *Endoscopia digestivă superioară* poate da date despre mucoasa esofagiană, dar de obicei *nu este indicată* pentru diagnosticul pozitiv. În diverticulul Zenker, endoscopia este contraindicată deoarece există *riscul de perforare* a acestuia.
- *Manometria esofagiană* se recomandă pentru aprecierea tulburărilor de motilitate esofagiană.

## COMPLICAȚII

Complicațiile DE sunt următoarele:

- ulcerația și perforația DE;
- hemoragia digestivă superioară (foarte rară);
- infecția DE;
- fistulele esobronșice;
- posibilitatea apariției unui neoplasm suprapus pungii diverticulare este excepțională.

## PROGNOSTIC

DE au un prognostic favorabil.

## TRATAMENT

*Tratamentul chirurgical* este recomandat în diverticulul Zenker cu tablou clinic evident, sau atunci când s-au instalat complicații.

Se recomandă următoarele proceduri chirurgicale:

- *miotomia cricofaringiană* și *diverticulectomia* cu sau fără miotomie;
- *cervicotomia stângă cu diverticulectomie* și *miotomie extramucoasă.*

*Tratamentul endoscopic* este de preferat și constă în ectomie prin electrocoagulare, diatermie, sau laser.

DE mijlocii nu necesită tratament, iar cei epifrenici au recomandare de tratament chirugical doar în cazuri speciale, cu simptome clinice importante sau complicații

## CORPII STRĂINI INTRAESOFAGIENI

Corpii străini intraesofagieni se pot localiza la nivelul celor trei îngustări fiziologice ale esofagului: sfincterul esofagian superior, arcul aortic și sfincterul esofagian inferior. Stenozele esofagiene, sclerodermia, diverticulii esofagieni și malformațiile esofagiene pot fi factori favorizanți pentru oprirea corpilor străini într-o anumită porțiune a esofagului.





## TABLOU CLINIC

Simptomatologia clinică se caracterizează prin *disfagie, senzația de corp străin intraesofagian, durere retrosternală* și *hipersialoree.*

## EXAMEN PARACLINIC

- *Radiografia toracică de față și profil* poate evidenția un corp străin metalic;
- *Esofagoscopia* este metoda de depistare a corpurilor străine de structură nemetalică.

Examenul radiologic baritat al esofagului este contraindicat, deoarece există riscul de pătrundere a $BaSO_4$ în mediastin printr-o perforație ce nu a fost diagnosticată anterior.

## EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII

Corpii străini intraesofagieni se elimină de obicei, ajungând în stomac și apoi în intestin, astfel încât prognosticul este favorabil în absența complicațiilor.

**Complicațiile** corpilor străini intraesofagieni pot fi următoarele:

- perforarea peretelui esofagian cu instalarea mediastinitei;
- fistulele esotraheale, esobronșice sau esopleurale;
- oprirea unui corp străin voluminos la nivelul răspântiei căilor aerodigestive poate determina sufocarea dacă nu se intervine imediat;
- stenoza esofagiană benignă.

## TRATAMENT

*Tratamentul endoscopic* este recomandat în cazurile cu corp străin ascuțit și în cazurile cu obstrucția completă a lumenului esofagian.

*Esofagotomia* se recomandă în caz de perforație cu mediastinită, sau când tratamentul endoscopic nu a dat rezultate.

## INFECȚIILE ESOFAGIENE

### *A. INFECȚIILE ESOFAGIENE FUNGICE*

*1. Infecțiile cu Monilia albicans* (candida) determină moniliaza esofagiană. *Candida albicans* care este prezentă în flora normală a orofaringelui și a tractului gastrointestinal inferior devine patogenă în cazurile cu imunitate individuală deficitară: bolnavi vârstnici, cu diabet zaharat, cu cancer, supurații cronice, leucemie, antibioterapie de lungă durată, radioterapie, citostatice, SIDA.

### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează prin:

- disfagie;
- dureri retrosternale;
- candidoză orofaringiană.

### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic baritat* evidențiază un aspect nodular al mucoasei esofagiene determinat de defectele de umplere multiple.

*Esofagoscopia* evidențiază depozite esofagiene mici, albicioase, hiperemia și edemul mucoasei esofagiene, uneori ulcere.

*Biopsia de mucoasă esofagiană, examenul histologic și examenul micologic* precizează diagnosticul.

### COMPLICAȚII

Complicațiile moniliazei esofagiene sunt următoarele:

- stenoză esofagiană;
- hemoragia digestivă superioară;
- perforația esofagiană (rarisimă).





### TRATAMENT

Tratamentul moniliazei esofagiene constă în:

- Nistatin 250.000-400.000 UI/zi, 10-14 zile; sau:
- Ketoconazol 200-400 mg/zi, 1-2 săptămâni; sau:
- Clotrimazol, 10 mg x 4/zi;
- Amfotericină B, 5-10 mg/zi;
- Diflucan, 50-100 mg/zi

*2. Infecțiile cu Aspergillus, Histoplasma capsulatum și Blastomyces dermatides* determină aspergiloza, histoplasmoza și blastomicoza.

### TABLOU CLINIC

Aspergiloza esofagiană se caracterizează prin *odinofagie, disfagie* și *scădere ponderală.*

Histoplasmoza și blastomicoza esofagiană se caracterizează prin *disfagie* pentru alimentele solide.

### DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza endoscopiei și bioptic, cu recoltare din depunerile micotice și cultură pe medii fungice. În histoplasmoză confirmarea diagnosticului se face prin bronhoscopie și biopsie, deoarece aceasta are și localizare pulmonară.

### TRATAMENT

Pentru aspergiloza esofagiană se recomandă *Amfotericina B.*

Pentru histoplasmoză și blastomicoza esofagiană se recomandă *Ketoconazol.*

## *B. INFECȚIILE ESOFAGIENE VIRALE*

### *1. Esofagita herpetică*

Esofagita herpetică este dată de *virusul herpes simplex* tip I și afectează persoane imunodeficitare, dar poate apărea și la persoane normale. Se localizează de obicei în porțiunea distală a esofagului.

### TABLOU CLINIC

Esofagita herpetică poate fi precedată, sau evoluează concomitent cu viroza respiratorie, sau cu un herpes labial. Boala debutează brusc cu *odinofagie importantă, alimentație deficitară* și *scăderea în greutate*.

### EXAMEN PARACLINIC

- *Examenul radiologic baritat* evidențiază ulcerații mici, superficiale sau mai profunde, extinse la nivelul esofagului mijociu și distal.
- *Esofagoscopia cu endobiopsie* evidențiază ulcerații mici, cu margini gălbui proeminente, ce pot conflua;
- *Examenul citologic și histopatologic* al materialului care se recoltează endoscopic sugerează aspectul de infecție virală.

### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu *boala Crohn* și cu *esofagitele infecțioase* de alte cauze.

### EVOLUȚIE, PROGNOSTIC ȘI COMPLICAȚII

La persoanele cu sistem imun normal boala se vindecă în 1-2 săptămâni și prognosticul este favorabil.

**Complicațiile** esofagitelor virale apar la bolnavii imunodeficitari și sunt următoarele:

- hemoragia digestivă superioară;





- perforația esofagiană;
- fistulele esotraheale;
- diseminarea sistemică a infecției.

### TRATAMENT

- La persoanele cu imunitate normală se poate recomanda *Acyclovir* per os (trebuie evitată utilizarea de rutină).
- La bolnavii cu imunitate deficitară se recomandă *Acyclovir* intravenos, 15 mg/kcorp/zi la 8 ore, timp de 7-10 zile.
- În cazurile cu rezistență la Acyclovir se recomandă *Foscarnet* 60 mg/kcorp în perfuzie lentă i.v. la 8 ore, 14-21 zile.

### *2. Esofagita cu virusul citomegalic*

Esofagita cu *citomegalovirus* apare numai la persoane imunodeficitare, în special la bolnavii cu SIDA.

### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează *prin odinofagie, disfagie, lipsă de alimentație* și *scăderea ponderală*. La acestea se adaugă simptome generale determinate de infecția sistemică.

### EXAMEN PARACLINIC

- *Examenul radiologic baritat în dublu contrast* evidențiază ulcerații multiple localizate în esofagul distal, ulcere lineare gigante de peste 2 cm și pliuri esofagiene îngroșate.
- *Examenul endoscopic* vizualizează ulcerații multiple mici sau ulcere "gigante". Fragmentele de biopsie și culturile pentru citomegalovirus confirmă diagnosticul.

### TRATAMENT

Tratamentul esofagitei cu citomegalovirus se face cu:

- *Ganciclovir*, 5 mg/Kgcorp i.v. la 12 ore, timp de 10-14 zile;
- *Foscarnet* 60 mg/Kgcorp i.v. la 8 ore, timp de 14 zile.

La bolnavii cu SIDA se recomandă un tratament de întreținere pe o perioadă de timp nedeterminată.

### *C. INFECȚIILE ESOFAGIENE BACTERIENE*

*1. Tuberculoza esofagiană*

Tuberculoza esofagiană este dată *de Mycobacterium tuberculosis* și reprezintă de obicei o afectare esofagiană secundară infecției din plămâni, mediastin, os sau intestin. Căile de propagare a infecției tuberculoase sunt:

- calea directă de la organele vecine și anume plămâni, mediastin, ganglioni sau vertebre;
- calea hematogenă;
- calea limfatică;
- înghițirea unei spute infectate;
- extinderea pe cale descendentă a unei tuberculoze laringiene.

#### TABLOU CLINIC

*Simptomele locale* esofagiene sunt:

- disfagia progresivă pentru alimente solide și apoi lichide;
- durerea retrosternală.

*Simptomele sistemice* sunt: febră, stare de astenie fizică, scăderea ponderală.

#### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic baritat* poate evidenția ulcer, stenoză sau un traiect fistulos.

*Radiografia toracică* poate decela o tuberculoză pulmonară.

*Esofagoscopia cu biopsie* evidențiază un ulcer cu margini neregulate, profund, cu un fund brun. Forma hipertrofică se caracterizează printr-o formațiune pseudotumorală, iar forma granulară se caracterizează printr-o mucoasă hiperemică ce este acoperită cu excrescențe gălbui.





*Culturile din sputa și din sucul gastric* sunt de obicei pozitive pentru bacilul Koch.

*Intradermoreacția la tuberculină* este pozitivă.

#### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu:

- cancerul esofagian;
- moniliaza esofagiană;
- esofagita postcaustică;
- esofagita virală;
- boala Crohn.

#### COMPLICAȚII

Complicațiile tuberculozei esofagiene sunt următoarele:

- fistulele aero-digestive, esofago-aortice, esomediastinale;
- hemoragia digestivă superioară;
- mediastinită;
- stenoza esofagiană;
- diverticulii de tracțiune.

#### PROGNOSTIC

Prognosticul este favorabil sub tratament specific *antituberculos*.

#### TRATAMENT

*Tratamentul antituberculos* constă în administrarea de:

- izoniazidă;
- etambutol;
- rimfampicină și/sau streptomicină.

Durata de tratament este de 4-8 săptămâni până la 10 luni.

*2. Sifilisul esofagian*

Agentul etiologic în sifilis este Treponema pallidum. Afectarea esofagiană este extrem de rară.

### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează prin *disfagie, odinofagie* şi eventual *simptome de fistulă esotraheală.*

### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic baritat* poate să evidenţieze o stenoză strânsă localizată în 1/3 superioară a esofagului.

*Endoscopia* poate evidenţia ulceraţii sau stenoze cicatriceale.

### DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv este sugerat de apariţia *disfagiei* la un pacient cu *sifilis terţiar al altui organ* şi de *proba terapeutică.*

### TRATAMENT

Tratamentul se face cu Penicilină. Pentru fistule se fac *dilataţii* sau *rezecţie.*

*3. Actinomicoza esofagiană*

Actinomicoza esofagiană este dată de *Actinomyces israelii*, o bacterie saprofită a cavităţii bucale.

### TABLOU CLINIC

Tabloul clinic se caracterizează prin *durere retrosternală* şi *disfagie.*

### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic baritat* poate evidenţia fistule esobronşice.





*Esofagoscopia* vizualizează ulceraţii cu margini neregulate care sunt acoperite de puroi. În materialul recoltat se evidenţiază *Actinomyces israelii.*

### TRATAMENT

Tratamentul constă în administrarea de *Penicilină* 10-20 mil.UI/zi, 6-8 săptămâni. Pentru fistule sau abcese se recomandă *intervenţia chirurgicală.*

## TUMORILE ESOFAGIENE BENIGNE

După **celula de origine** tumorile esofagiene benigne se clasifică astfel:

- *epitelioame*: adenoame, papiloame;
- *nonepiteliale*: leiomioame, fibromioame, neurofibroame, hemangioame, lipoame;
- *cu origini în ţesuturile heterotope*: mucoasa gastrică, tiroidă aberantă etc.

După **localizare**, tumorile benigne esofagiene pot fi:

- intramurale;
- intraluminale.

### TABLOU CLINIC

Tumorile benigne ale esofagului sunt de obicei de dimensiuni mici şi rămân asimptomatice.

Simptomele mai caracteristice sunt:

- disfagia progresivă;
- durerea retrosternală.

### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic baritat* pune în evidenţă un defect de umplere bine delimitat, cu pliuri adiacente nemodificate.

*Endoscopia cu biopsie* pune diagnosticul pozitiv.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial se face cu tumorile esofagiene maligne și cu compresiunea determinată pe esofag de tumori extraesofagiene.

## COMPLICAȚII

Tumorile esofagiene benigne pot determina următoarele complicații:

- compresiunea traheei, cu tuse, dispnee și cianoză;
- stenoză esofagiană;
- ulcerație;
- hemoragie digestivă superiaoră.

## TRATAMENT

Tratamentul chirurgical constă în *excizia tumorii.*

*Polipectomia endoscopică* se recomandă în cazul unui polip pediculat.

**Leiomiomul** este cea mai frecventă tumoare esofagiană benignă. Apare după 30 de ani și este mai frecvent la bărbați. Leiomioamele sunt tumori mici de 2-4 cm, fiind descoperite de obicei întâmplător la un examen radiologic baritat efectuat în alt scop.

**Polipul fibrovascular intraluminal** este format din țesut fibros și vascular asociat cu țesut mixoid și adipos. Este localizat de obicei în regiunea cricoidiană. Polipul este solitar cu pedicul lung, astfel încât determină *disfagie* și *uneori regurgitarea polipului* în cavitatea bucală, cu posibilitate de *asfixie*. Polipul poate ulcera, determinând hemoragie digestivă superioară.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe *examenul radiologic baritat* și pe *endoscopie.*





## TRATAMENT

Tratamentul constă în *excizia chirurgicală* a polipului sau *polipectomia endoscopică.*

## TUMORILE VASCULARE ESOFAGIENE

*Hemangiomul și limfangiomul* sunt asimptomatice, fiind găsite întâmplător la endoscopie. Hemangiomul apare ca o formațiune sesilă roșie sau ca un conglomerat de vase dilatate. Pentru complicațiile hemoragice se recomandă scleroterapia sau fotocoagularea cu laser, realizate endoscopic.

Limfangioamele apar la endoscopie ca formațiuni translucide de consistență redusă.

## TRATAMENT

Tratamentul este *chirurgical* pentru limfoamele mari și *endoscopic* pentru limfoamele mici.

## TUMORILE ESOFAGIENE MALIGNE

### *CARCINOMUL SCUAMOS*

Carcinomul scuamos se dezvoltă din celulele epiteliale ale epiteliului esofagian pluristratificat.

## ETIOPATOGENIE

Carcinomul scuamos este mai frecvent la bărbați, la negri, după 50 de ani, având o prevalență mai crescută în unele regiuni din China, Iran și mai redusă în Europa.

*Fumatul* reprezintă un factor de risc major pentru cancerul esofagian scuamos, factorul carcinogen fiind nitrosaminele rezultate din combustia tutunului.

*Alcoolul* este un alt factor de risc, mai ales atunci când se asociază cu fumatul.

*Factorii locali* care predispun la carcinomul scuamos esofagian sunt: acalazia cardiei, stenoza postcaustică, esofagita

peptică, stenoza esofagiană peptică şi eventual diverticulul Zencker şi iradierea pentru un cancer de vecinătate.

*Factorii dietetici* sunt reprezentaţi de carenţa de proteine şi vitamine, alimentele contaminate cu aflatoxine, excesul de sare şi de calciu şi băuturile prea fierbinţi. Fructele şi legumele proaspete, citricele şi soia ar avea efect protector, prin conţinutul bogat în vitamina C, cu rol antioxidant.

Keratodermia palmară şi plantară (boală ereditară) se poate asocia cu cancerul esofagian scuamos. Acesta este mai frecvent la categoriile sociale defavorizate, sau la cei care lucrează în mediu cu derivaţi de petrol, în minerit, în mediu cu pulberi de arsenic, crom, nichel. Alţi factori de risc pentru carcinomul scuamos esofagian sunt: virusul papilomatos uman, herpes virusul şi boala celiacă.

## MORFOPATOLOGIE

Cancerul scuamos esofagian se prezintă *macroscopic* sub următoarele forme:

- ✔ forma vegetantă (polipoidă);
- ✔ forma ulcerativă;
- ✔ forma infiltrativă;
- ✔ forma mixtă, ulcero-vegetantă.

*Microscopic* cancerul scuamos esofagian este un epiteliom *malpighian spinocelular*.

## TABLOU CLINIC

Cancerul esofagian este asimptomatic în stadiile iniţiale; în evoluţie simptomele sunt discrete şi neglijate de către bolnav. Simptomatologia devine evidentă în cancerul avansat şi constă în:

- ➢ *disfagie continuă şi progresivă,* întâi pentru solide şi ulterior şi pentru lichide;
- ➢ *durerea retrosternală;*
- ➢ *tuse, dispnee, voce răguşită* (apar când tumora invadează organele de vecinătate).





## EXAMEN PARACLINIC

*Esofagoscopia cu biopsie şi citologie abrazivă dirijată* evidenţiază următoarele forme de cancer esofagian:

- ✔ forma vegetativă conopidiformă;
- ✔ forma ulcero-vegetantă;
- ✔ forma infiltrativă cu stenoză esofagiană asimetrică.

*Biopsia şi citologia abrazivă dirijată* evidenţiază prezenţa celulelor maligne.

*Examenul radiologic baritat* poate îmbrăca următoarele aspecte:

- ✔ imagine lacunară;
- ✔ nişă malignă;
- ✔ stenoză excentrică.

*Ecoendoscopia* arată în ce măsură este afectat peretele esofagian.

*Computer-tomografia* precizează extensia tumorală în organele vecine.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe prezenţa *disfagiei* asociată cu modificările găsite la *esofagoscopie* şi examenul radiologic baritat.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- Stenoza benignă esofagiană;
- Acalazia cardiei;
- Cancerul gastric cu localizare la nivelul fornixului;
- Tumorile esofagiene benigne;
- Tumorile mediastinale care determină o compresiune extrinsecă esofagiană.

**Stadializarea TNM** este prezentată în tab. 3.

*Tabelul 3*

**Stadializarea TNM modificată în 1997**

| Clasificare analitică | |
|---|---|
| Tumoarea primară (T) | |
| $T_1$ | Tumoare ce invadează mucoasa şi/sau submucoasa |
| $T_2$ | Tumoare ce invadează musculatura proprie |
| $T_3$ | Tumoare ce invadează adventicea, fără afectarea structurilor extraesofagiene |
| $T_4$ | Tumoare ce invadează structurile extraesofagiene |
| $N_0$ | Nu sunt metastaze ganglionare |
| $N_1$ | Metastaze ganglionare regionale |
| $M_0$ | Fără metastaze la distanţă |
| $M_1$ | Metastaze la distanţă |
| | *pentru tumorile esofagiene inferioare* |
| | $M_{1a}$ metastaze în ganglionii celiaci |
| | $M_{1b}$ alte metastaze la distanţă |
| | *pentru tumorile esofagiene superioare* |
| | $M_{1a}$ metastaze în ganglionii cervicali |
| | $M_{1b}$ alte metastaze la distanţă |
| | *pentru tumorile situate în esofagul mijlociu* |
| | $M_{1a}$ metastaze ganglionare |
| | $M_{1b}$ metastaze ganglionare la distanţă sau alte metastaze la distanţă |

| Clasificarea sintetică | | | |
|---|---|---|---|
| Stadiul I | $T_1$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul II a | $T_2$ sau $T_3$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul II b | $T_1$ sau $T_2$ | $N_1$ | |
| Stadiul III | $T_3$ | $N_1$ | $M_0$ |
| | $T_4$ | oricare N | $M_0$ |
| Stadiul IV | oricare T | oricare N | $M_1$ |
| Stadiul IV a | oricare T | oricare N | $M_{1a}$ |
| Stadiul IV b | oricare T | oricare N | $M_{1b}$ |





*Tabelul 4*

**Clasificarea WNM (Skinner)**

| Tumoră primară (T) | |
|---|---|
| $W_0$ | Tumoare ce nu depăşeşte muscularis mucosae (intramucoasă) |
| $W_1$ | Tumoare ce nu depăşeşte musculatura proprie (intramurală) |
| $W_2$ | Tumoare extinsă la întreg peretele esofagian (transmurală) |
| Adenopatii locale (N) | |
| $N_0$ | Fără adenopatii |
| $N_1$ | Mai puţin de 5 ganglioni afectaţi |
| $N_2$ | Mai mult de 5 ganglioni afectaţi |
| Metastaze la distanţă (M) | |
| $M_0$ | Fără metastaze |
| $M_1$ | Metastaze la distanţă |

Problema esenţială pentru evoluţia şi tratamentul cancerului scuamos esofagian este diagnosticarea cancerului esofagian precoce. Endoscopia şi apoi examenul radiologic baritat sunt investigaţiile esenţiale pentru un diagnostic precoce.

Clasificarea endoscopică a cancerului esofagian precoce este redată în tab. 5.

*Tabelul 5*

**Clasificarea endoscopică a cancerului esofagian precoce**

*(după Societatea Japoneză de Boli Esofagiene; C. Stanciu, M. Grigorescu 2001)*

| | |
|---|---|
| Tipul I – polipoid | Formaţiune protruzivă (0,5-1 cm din planul mucoasei), cu bază largă de implantare, acoperită de mucoasa normală. |
| Tipul II – superficial, cu trei subtipuri | |
| II a – supradenivelat | Discretă supradenivelare a mucoasei pe o arie de 1-2 cm, ce depăşeşte planul mucoasei cu 1-2 mm, mai decolorată decât restul mucoasei. |
| II b – plat | Pată cu contur neregulat de 1-2 cm, la aproximativ acelaşi nivel cu mucoasa înconjuratoare şi cu modificări de culoare (mai roşie sau mai albicioasă). |
| II c – subdenivelat (eroziv) | Eroziune acoperită de exudat de culoare alb cenuşie. |
| Tipul III - ulcerat | Ulceraţie cu margini neregulate. |

## EVOLUȚIE

Cancerul esofagian evoluează rapid cu metastaze ganglionare și în plămân, ficat, schelet, stomac, rinichi.

## COMPLICAȚII

Complicațiile cancerului esofagian sunt:

- metastazele;
- fistulele esotraheale, esobronșică, esopleurală;
- pneumonia de aspirație;
- mediastinită;
- hemoragia digestivă superioară cu sindrom anemic secundar.

## PROGNOSTIC

Prognosticul cancerului esofagian diagnosticat precoce este favorabil. În cancerul esofagian avansat, prognosticul este sever.

## TRATAMENT

Metodele terapeutice se împart în *curative* și *paliative* și se precizează pentru fiecare pacient în funcție de stadializare, tipul histologic, localizare și starea generală.

**Tratamentul curativ chirurgical** se recomandă în cazurile în care tumora nu se extinde în afara peretelui esofagian, când metastazele ganglionare sunt absente, când VEMS este mai mare de 1,5 l și la bolnavi sub 75 de ani.

Intervenția chirurugicală constă în *esofagectomie extinsă cu limfadenectomie* și restabilirea continuității cu stomacul sau colonul.

**Tratamentul endoscopic curativ** se aplică numai în cancerul "in situ" și mucosal și constă în *mucosectomie endoscopică*, cu rezecția cancerului mucosal plat și polipoid, printr-o excizie longitudinală prin submucoasă.

**Radioterapia și chimioterapia** sunt mai puțin utilizate în scop curativ, întrucât nu se obțin rezultate satisfăcătoare.





**Tratamentul paliativ** are drept scop ameliorarea disfagiei și posibilitatea unui aport alimentar satisfăcător în scopul prelungirii supraviețuirii.

**Tratamentul paliativ chirurgical** constă în:

- Gastrostomie pentru cancerul esofagului cervical;
- Rezecție paliativă cu anastomoză esogastrică;
- Esofagoplastie paliativă folosind perete gastric sau colic.

**Radioterapia paliativă** se recomandă pentru tumorile din treimea superioară a esofagului și poate ameliora disfagia în 4-6 săptămâni.

**Chimioterapia** ca metodă singulară paliativă se bazează pe următoarele cistostatice:

- 5 fluoro-uracil
- cisplatin
- mitomycine
- bleomycine
- paclitaxel
- vindesin

**Radiochimioterapia** se recomandă preoperator sau ca tratament, paliativ pentru ameliorarea disfagiei.

**Endoprotezarea** se recomandă în cancerele avansate inoperabile . Endoprotezele pot fi din material plastic sau metalice autoexpandabile.

**Dilatarea stenozei maligne** ameliorează disfagia pentru o perioadă scurtă, fiind recomandată în cazurile grave, necesitând a fi repetată la intervale din ce în ce mai scurte.

**Injectarea intratumorală** de 0,5-1 ml alcool absolut la 3-5 zile interval poate determina necroză tumorală cu dezobstrucție luminală.

**Tratamentul endoscopic cu laser** aplicat în 2-3 ședințe poate restaura lumenul esofagian și ameliora disfagia.

**Tratamentul prin electrocoagulare** cu sonda BICAP se aplică în tumorile situate în 1/3 superioară a esofagului și ameliorează disfagia pentru o perioadă de 6-8 săptămâni.

**Gastrostomia endoscopică percutană** se utilizează pentru a se putea asigura un aport nutritiv satisfăcător.

### *ADENCARCINOMUL ESOFAGIAN*

Adenocarcinomul esofagian apare frecvent ca o complicaţie a esofagului Barrett, fiind mai frecvent la bărbaţi, după 40 de ani, la care se impune o supraveghere endoscopică sistematică pentru a se decela în stadiu precoce. Tratamentul este similar celui descris pentru carcinomul scuamos.

### *MELANOMUL ESOFAGIAN*

Melanomul esofagian este primitiv sau secundar, fiind o tumoră agresivă cu metastaze rapid instalate. Endoscopic se prezintă ca o tumoră unică, polipoidă, pigmentată, pediculată şi ulcerată. Tratamentul constă în rezecţie largă, radiochimioterapia fiind ineficace.

### *CARCINOMUL CU CELULE MICI*

Carcinomul cu celule mici este rar, extrem de malign, cu disfagie marcată şi prognostic sever.

La aceste tumori maligne esofagiene se adaugă carcinosarcomul şi limfomul.

## SINDROMUL PLUMMER-VINSON

Sindromul Plummer-Vinson este o afecţiune apărând la femei, care asociază disfagia cu anemie sideropenică, stomatită angulară, koilonichie, glosită şi diafragm mucos postcricoid, cu stenoză esofagiană, examenul radiologic baritat.

Esofagoscopia evidenţiază atrofia mucoasei esofagiene. De menţionat că disfagia se poate ameliora după esofagoscopie, posibil prin ruperea diafragmului mucos postcricoid. Pentru sindromul anemic se administrează sulfat feros per os 300 mg x 3/zi, sau fier polimaltozat i.m. 100 mg/zi, 10 zile, apoi 100 mg la 2 zile, cu un tratament de întreţinere de 100 mg/săptămână.





## INELUL SCHATZKI (inelul esofagian inferior)

Inelul Schatzki este o îngustare concentrică a lumenului esofagian situată imediat deasupa diafragmului, sau la joncţiunea mucoasei esofagiene cu mucoasa gastrică. Simptomul caracteristic este disfagia, iar diagnosticul pozitiv se pune pe examenul radiologic baritat, care evidenţiază îngustarea concentrică a porţiunii inferioare a esofagului.

*Tratamentul* constă în indicaţii dietetice şi intervenţie chirurgicală cu excizia inelului, dilatare digitală, sau excizia endoscopică.

## PERFORAŢIA ESOFAGULUI

Perforaţia esofagului apare după intervenţii chirurgicale intratoracice instrumentare, răni penetrante, corpi străini ascuţiţi intraesofagieni, eroziuni chimice, sau ulceraţii.

*Tabloul clinic* se caracterizează prin durere toracică, disfagie, febră şi emfizem subcutanat cervical sau mediastinal.

*Tratamentul chirugical* constă în sutura perforaţiei şi drenarea infecţiei mediastinale.

## RUPTURA DE ESOFAG (Sindromul Boerhaave)

Ruptura de esofag poate fi spontană după vărsături violente, accese puternice de tuse, convulsii, naştere sau foarte rar consecinţa unui traumatism toraco-abdominal. Debutul este brusc, cu durere toracică intensă, agitaţie, cianoza extremităţilor, dispnee, febră şi stare de şoc cardio-respirator.

*Examenul radiologic toracic* evidenţiază aer în mediastin şi uneori revărsat pleural stâng.

*Tratamentul* constă în combaterea stării de şoc, antibiotice cu spectru larg, evacuarea conţinutului gastric, toracotomie cu sutura esofagului şi drenarea infecţiei mediastinale.

## SINDROMUL MALLORY-WEISS

Sindromul Mallory-Weiss se caracterizează prin apariţia uneia sau a mai multor fisuri în mucoasa şi submucoasa joncţiunii esogastrice, cu vărsături violente, accese de tuse, hematemeză şi melenă. Fibroendoscopia evidenţiază fisurile longitudinale cu dimensiuni între 5-30 mm şi lăţimea de 1-3 mm.

*Tratamentul medical* constă în corectarea sindromului anemic, iar cel *endoscopic* constă în electrocoagularea multipolară. Sutura chirurgicală a fisurii este practicată rar.



# CAPITOLUL 2

# ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

**Ulcerul gastric sau duodenal (U.G., U.D.)** reprezintă afecţiuni cronice, cu evoluţie clasică în pusee, definite morfopatologic printr-o pierdere de substanţă localizată la nivelul peretelui gastric sau duodenal, care interesează mucoasa, depăşind musculara mucoasei, putând uneori cuprinde toată grosimea peretelui, limitată în general în profunzime printr-o reacţie inflamatorie.

Ulcerul gastric este o boală frecventă, afectând împreună cu localizarea duodenală (mai frecventă de 3 ori) în medie 1,6% din populaţie la un moment dat şi aproximativ o persoană adultă din 10, are sau va avea cândva un ulcer în timpul vieţii. Pentru populaţia *H. pylori* pozitivă acest procent este cuprins între 2-6%, ulcerul fiind de 4-10 ori mai frecvent la această categorie. Ulcerul gastric este mai frecvent după vârsta de 50 ani, având predominanţă la femei, iar U.D., între 20-45 ani şi este mai frecvent la bărbaţi.

## ETIOPATOGENIE

De-a lungul timpului au apărut o serie de teorii patogenetice (mecanică, infecţioasă, inflamatorie, cortico-viscerală etc.) care însă s-au dovedit a fi incomplete şi la care s-a renunţat sau, parte dintre ele, au fost reluate în teoriile moderne. De fapt, nici până astăzi problema etiopatogenezei ulcerului nu este pe deplin lămurită. Odată cu descrierea bacteriei secolului XX, *"Helicobacter pylori"* s-a crezut pentru o perioadă scurtă de timp că toate necunoscutele au fost aflate.

Pe măsură ce prevalența bacteriei a scăzut și a fost tot mai frecvent descris ulcerul non-*H. pylori* pozitiv, s-a recurs din nou la teoria multifactorială, considerându-se că nu poate fi formulată o explicație unitară, fără variante.

În explicația patogeniei ulcerului a rămas ca schelet *dezechilibrul dintre factorii de agresiune și cei de apărare a mucoasei.* La capitolul *factori de apărare* nu s-au produs schimbări de concepție. Aceștia sunt mucusul, regenerarea epitelială și vascularizația. În ceea ce privește *factorii de agresiune*, aceștia au fost mai bine definiți (și poate s-au și schimbat cu timpul):1) endogeni: acidul clorhidric și pepsina (rămânând pe deplin valabil dictonul „unde nu-i acid nu-i ulcer") 2) exogeni: infecția cu *H. pylori* (s-a trecut de la epoca de succes a pH-ului la cea de succes a H.p-ului), medicamente (AINS), corozivi etc.

La întrebarea de ce unii pacienți infectați cu *H. pylori* dezvoltă ulcer gastric, iar alții ulcer duodenal s-a răspuns cu următoarea teorie, care împarte pacienții în două categorii, în funcție de vârsta achiziției infecției:

*A) categoria de pacienți care au fost infectați cu H. pylori* perinatal (cei cu condiții de viață deficitare și la care de obicei se mai adaugă și alți factori, ca deficiențe nutriționale în vitamine etc.) dezvoltă inițial o *gastrită antrală,* care va avea ca urmare distrucția celulelor S (somatostatinice) și, astfel, secreția de gastrină va fi dezinhibată, secreția acidă crescând; al doilea pas va fi însă extinderea progresivă a gastritei cu *producerea distrucției structurii glandulare specializate*, cu scăderea consecutivă a secreției de gastrină, acid și pepsină. În acest proces apare metaplazia intestinală pe care se localizează ulcerul gastric, posibil procese de displazie și eventual cancer gastric. Rezultatul final al procesului inflamator cronic poate fi *gastrita atrofică* (nu obligatoriu) cu riscul său crescut de malignitate.

*B) categoria de pacienți care achiziționează infecția în copilărie târziu,* sau în viața adultă (cei cu condiții de trai bune) dezvoltă o *gastrită limitată la antrul gastric*, consecințele fiind:





*scăderea secreției de somatostatină, creșterea secreției de gastrină* și implicit acid, ajungerea în bulb a unei cantități mari de *acid* care determină apariția metaplaziei gastrice în bulb, colonizarea acestor zone cu *H. pylori* și apariția ulcerului duodenal. Acești pacienți nu au risc de cancer gastric.

Aceste teorii explică și faptul cunoscut că cei care au hiperaciditate și ulcer duodenal dezvoltă mai rar cancer gastric, precum și frecvența formelor de ulcer gastric și cancer la cei defavorizați.

Alți factori implicați în procesul de ulcerogeneză sunt:

- factorii genetici - grupa sanguină 0I este mai predispusă pentru U.D.;
- stressul psihic și fizic, fumatul - stimulează secreția acidă;
- medicamentele (*AINS* - scad cantitatea de prostaglandine care protejează mucoasa, corticosteroizii).

Mecanismul exact de formare a ulcerului a rămas obscur; una din ultimele ipoteze presupune că inițierea este reprezentată de o hemoragie intramucoasă (evidențiată endoscopic ca o petеșie) ce produce o erodare a epiteliului rezultând eroziunea; dacă injuria inițială este suficientă adâncimea defectului crește și apare ulcerul acut, care în mod normal se cicatrizează rapid și fără producerea unei fibroze deosebite. Dacă procesul de cicatrizare are întreruperi determinate poate de o nouă agresiune, procesul se reia, cantitatea de țesut conjunctiv acumulată va fi mare, producându-se astfel ulcerul cronic, cu extrema în ulcerul calos.

### *Helicobacter pylori (H. pylori)*

Astăzi, nu se mai poate discuta despre bolile gastrice și duodenale fără a menționa măcar câteva date asupra acestei bacterii. Este un bacil Gram negativ, curbat, care colonizează stratul mucos al stomacului uman. Este utilat cu o enzimă, ureeaza, care are posibilitatea să scindeze ureea în $CO_2$ și hidrogen; această proprietate a ureeazei este utilizată ca principiu pentru multe teste de depistare a infecției cu *H. pylori.* De când a fost descrisă, în 1984 de Warren și Marshall, rolul infecției cu *H.* în bolile gastro-duodenale (ulcer gastric,

duodenal, cancer gastric) dar şi în unele extra-digestive a fost demonstrat temeinic. Trebuie însă specificat că o mare parte din cei infectaţi rămân toată viaţa asimptomatici.

## EPIDEMIOLOGIE

Infecţia cu *H. pylori* este cea mai frecventă infecţie la om, peste jumătate din populaţia globului fiind afectată. În ţările în curs de dezvoltare şi subdezvoltate, infecţia cu *H. pylori* atinge valori de peste 90%. În ţările dezvoltate, prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* este în scădere, mai puţin de 30% din populaţie fiind afectată. Prevalenţa infecţiei este invers proporţională cu nivelul de trai, direct proporţională cu numărul de persoane care împart spaţiul de locuit, vesela etc. Sursa de infecţie este omul, calea de transmitere fiind în principal gastro-orală.

Infecţia cu *H. pylori* este cronică, odată apărută persistă toată viaţa. Persoanele cu *H. pylori* prezentă au risc mai mare de ulcer duodenal, gastric şi de cancer gastric (*H. pylori* este recunoscut drept carcinogen de gradul I de Agenţia Internaţională de Luptă Contra Cancerului).

*Metode de diagnostic.* Diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* se poate stabili prin: 1*) teste invazive*, care subânţeleg realizarea unei endoscopii cu prelevare de biopsii din antrul gastric, cu efectuarea ulterioară de examene histologice pe frotiu cu colorații diverse, culturi sau testul rapid al ureeazei (Clotest); 2) *teste neinvazive*: a) testul respirator cu uree marcată cu C13; b) teste serologice în ser, salivă sau scaun.

*Clasificarea ulcerelor*, utilizând criteriul patogenezei, este următoarea:

1) *ulcerul cronic (peptic)* este caracterizat prin margini infiltrate supradenivelate (caloase); pot prezenta şi atipii în epiteliul de regenerare, fapt care le face suspecte; se vindecă încet şi mai sunt numite ulcere cronice caloase;

2) *ulcerul acut (de stress)* este bine delimitat de epiteliu înconjurător (margini tăiate cu cuţitul), se prezintă frecvent ca leziuni multiple, apare şi dispare relativ repede;





3) *ulcerul drog-indus* este legat de ingestia de antiinflamatorii non-steroidiene, are poziţie atipică pe marea curbură gastrică şi poate îmbrăca aspectul de ulcer cronic sau acut, putând fi unic sau multiplu; deseori este gigant.

4) *ulcerul Curling* apare tardiv după arsuri extinse (a 2-a sau a 3-a săptămână); este un ulcer cu localizare mai frecventă în duoden, profund, care deseori perforează. Probabil nu este o clasă de ulcere aparte, ci doar manifestarea tardivă a unui ulcer de stress.

5) *ulcerul Cushing* apare cu localizare duodenală sau gastrică ca o consecinţă a creşterii central - mediată a aciditătii gastrice în: tumori cerebrale, poliomielită, operaţii pe regiunea centrilor bulbari şi pontici.

6*) leziuni asimilate cu ulcerul,* neîndeplinind definiţia endosocopică sau histologică: i) *ulcerul Dieulafoy (ulcus simplex)* este o leziune superficială situată în porţiunea superioară a stomacului produsă de injurie mecanică sau peptică şi care se manifestă majoritar cu hemoragie digestivă superioară prin erodarea unei artere submucoase atipice, malformate; ii) *leziunile Mallory-Weiss* - nu sunt ulcere în adevăratul sens al cuvântului, ci lacerații ale mucoasei în regiunea joncţiunii eso-gastrice, produse de vărsături severe după consum de alcool.

## TABLOU CLINIC

*Simptomatologia* variază de la forme asimptomatice (descoperite întâmplător la o EDS efectuată pentru o altă indicaţie sau cu ocazia unei complicaţii), la formele clasice cu dureri epigastrice precoce după masă şi caracter sezonier. Deşi afirmaţia lui Porjes: "anamneza este totul, restul e nimic" a fost infirmată odată cu dezvoltarea şi răspândirea largă a endoscopiei, caracterele clasice ale tabloului clinic din ulcer, merită menţionat, sunt sugestive pentru diagnostic în mai mult de jumătate din cazuri.

*Durerea* este simptomul cardinal, fiind prezentă aproape în toate cazurile. Mecanismul durerii ulceroase nu este încă lămurit, dar se pare că HCl care vine în contact cu craterul

ulceros are rolul principal, deoarece neutralizarea lui cu alcaline produce dispariţia (sau ameliorarea) durerii. Diferitele sale caractere (localizare şi iradiere, intensitate, ritmicitate, periodicitate) sunt în funcţie de sediul ulcerului, de mărimea sa, faza sa evolutivă, extinderea procesului în profunzime şi de reactivitatea bolnavului.

*Localizarea durerii* ulceroase este de obicei epigastrică (în ulcerul cardiei şi al micii curburi în regiunea epigastrică superioară, în ulcerul antro-piloric şi cel duodenal în dreptul liniei mediane sub rebordul costal drept), *cu iradiere în spate.*

*Intensitatea* durerii este variabilă; unii o prezintă sub formă de crampă, arsură sau distensie dureroasă epigastrică; la alţi bolnavi însă, durerea este destul de intensă (ulcerele vechi, ulcerul cardiei, ulcerul piloric). Este important de semnalat faptul că durerea ulceroasă dispare de obicei după instalarea unei hemoragii digestive (nu şi cea din cancerul gastric).

*Ritmicitatea*, adică apariţia durerii la un anumit interval în raport cu mesele, este o caracteristică importantă a durerii ulceroase. Orarul durerii poate da unele indicaţii asupra localizării ulcerului, dar trebuie subliniat că acest lucru nu reprezintă o regulă. Astfel, durerea este „precoce" (la 10-30 minute după mese) în ulcerul cardiei, „semitardivă" (la 1-2 ore) în ulcerul micii curburi, „tardivă" (la 3-4 ore) în ulcerul antro-piloric şi „hipertardivă" (la 5-6 ore) în U.D.; aceasta din urmă, apărând pe stomacul gol, înaintea mesei următoare, a mai fost descrisă sub denumirea de foame dureroasă (care se calmează după ingestia de alimente) ce poate apare şi între miezul nopţii şi ora trei dimineaţa. Ritmicitatea alimentară a durerii ulceroase (numită şi „mica periodicitate") se desfăşoară în următoarea succesiune: mâncare – durere - calmare în U.G. şi durere – mâncare - calmare în U.D.

*Periodicitatea*, adică succesiunea de perioade dureroase (durere zilnică, 2-4 săptămâni) cu perioade de acalmie (câteva luni), reprezintă o altă caracteristică considerată clasic (dar fără a putea fi demonstrată în studii bazate pe investigarea





endosocpică şi nu pe simptome) esenţială pentru durerea ulceroasă. La unii dintre bolnavi, periodicitatea îmbracă un caracter sezonier (primăvara şi toamna) („marea periodicitate").

Un alt caracter important al durerii ulceroase este absenţa acesteia dimineaţa la sculare, pentru o perioadă de 1-2ore.

În sfârşit, alt lucru important pentru diagnostic este ameliorarea durerii ulceroase după administrarea de alcaline (bicarbonat de sodiu, dicarbocalm) sau antisecretori gastrici (anti-H2 sau inhibitori ai pompei de protoni).

*Vărsăturile* survin de obicei postprandial, sunt abundente şi conţin alimente semidigerate. În mod obişnuit, vărsăturile sunt rare în ulcerul necomplicat, dar devin frecvente în cel complicat cu stenoză. După vărsătură, durerea se calmează, de aceea unii dintre bolnavi şi le provoacă singuri.

*Alte simptome* prezente în mod variabil sunt: pirozisul, greţurile, eructaţiile. Pofta de mâncare este în general păstrată şi nu sunt rare cazurile când în U.D. este chiar crescută (apetitul poate însă diminua când ulcerul este asociat cu o gastrită cronică într-un stadiu avansat). Constipaţia se întâlneşte în majoritatea cazurilor de U.D. În caz de apariţie a unei complicaţii, tabloul clinic al acesteea domină.

*Examenul obiectiv* nu furnizează date importante în ulcerul duodenal necomplicat. În majoritatea cazurilor există o sensibilitate la palparea regiunii epigastrice (U.G.) şi para- sau supra-ombilicale (U.D.).

## EXAMEN PARACLINIC

Pe baza tabloului clinic de cele mai multe ori reuşim să diagnosticăm ceea ce literatura engleză numeşte boală peptică (adică totalitatea manifestărilor datorate agresiunii clorhidro-peptice) fără a putea cu siguranţă diferenţia între o gastrită, ulcer duodenal sau gastric. Diagnosticul de certitudine îl stabilesc examenele paraclinice.

**Examenul radiologic**, chiar cu dublu contrast, încă în vogă, omite circa 20% din ulcere - rezultate fals negative - (cam jumătate din omisiuni sunt identificate la analiza retrospectivă a filmelor!) şi identifică ulcere "fantomă" în 8-12 % din cazurile diagnosticate (rezultate fals pozitive). Dacă mai adăugăm la aceste inconveniente, *obligaţia* de a efectua o endoscopie pentru orice imagine sugestivă de ulcer (chiar aspectul tipic benign) pentru a exclude malignitatea, este clar că examinarea radiologică trebuie părăsită măcar în investigarea leziunilor gastrice.

Elementele pe care examenul radiologic le poate aduce pentru susţinerea diagnosticului sunt: semne directe şi indirecte. Semnul radiologic direct este „nişa", care pare în cazul localizării ulcerului pe una dintre curburi ca un plus de opacitate (deşi în realitate există o lipsă de substanţă, o „gaură" care este „umplută" de substanţa de contrast) în afara siluetei gastrice (fig.1 ) ale cărei dimensiuni variază între câţiva mm la câţiva cm şi spre care converg pliurile mucoasei gastrice, peristaltismul din jurul nişei fiind normal. Nişa prezentă pe una din feţele stomacului (mai greu evidenţiată decât la localizarea pe curburi) apare ca o pată persistentă, rotundă, suspendată. În ulcerul duodenal se constată cel mai frecvent nişa de faţă (fig. 2 ).

Următoarele semne radiologice sunt considerate indirecte: a) pentru U.G. - incizura spastică pe marea curbură în faţa ulcerului, hipersecreţia gastrică, spasm piloric, hiperperistaltism, tulburări de evacuare gastrică; b) pentru U.D. - imagine în trifoi a bulbului duodenal, spasm piloric, hipersecreţie, scurtarea şi intoleranţa bulbului, durerea localizată sub ecran.

*Tabelul 6*

**Criterii de diferenţiere între nişa gastrică benignă şi malignă**

| Criteriu/tip nişă | Nişa benignă | Nişa malignă |
|---|---|---|
| Dimensiuni | Sub 3 cm | Peste 3 cm |
| Convergenţa pliurilor | + | - |
| Edem periulceros radiotransparent | + | - |
| Situaţie faţă de contur | În afara conturului | Încastrată în contur |
| Marginile nişei | Regulate | Neregulate |
| Incizură spastică | + | - |





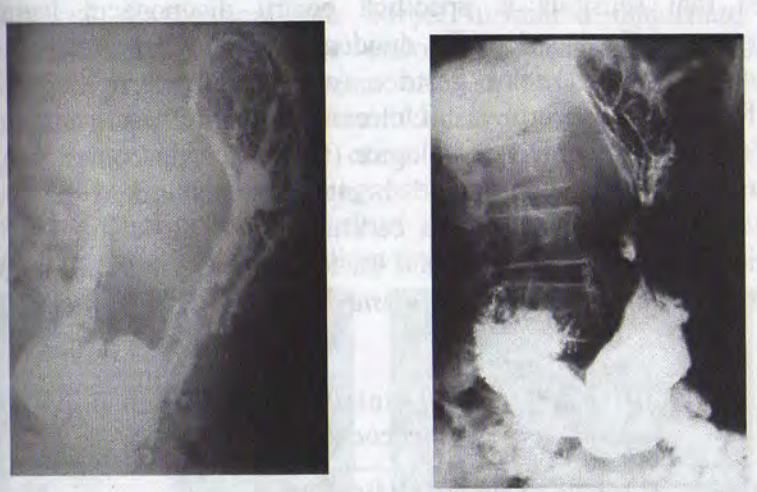


**Fig. 1** Aspecte radiologice sugestive pentru ulcer gastric
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

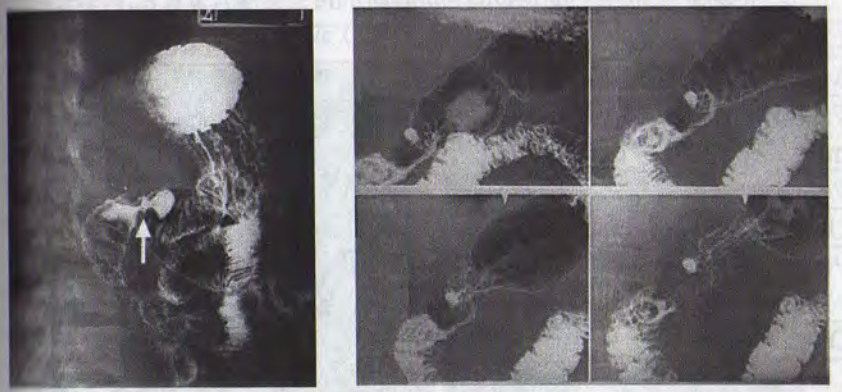


**Fig. 2** Aspecte radiologice sugestive pentru ulcer duodenal
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

**Examenul endoscopic** (fig. 3, 4, 5, 6) reprezintă metoda cea mai sensibilă şi specifică pentru diagnosticul leziunilor ulceroase, fie gastrice, fie duodenale, permiţând prelevarea de biopsii în cazul celor gastrice (obligatorii pentru diagnosticul diferenţial cu cancerul gastric ulcerat). Deşi s-au descris numeroase criterii de diferenţiere radiologice (tab.6) şi endoscopice (tab.7) a leziunilor maligne de cele benigne, se consideră că numai examenul histologic asigură certitudinea. Orice leziune gastrică, oricât de insignifiantă şi chiar cu tendinţă de vindecare se poate dovedi malignă şi *deci biopsia este obligatorie*.

*Tabelul 7*

**Diagnosticul diferenţial dintre ulcerul benign şi malign (cancerul gastric precoce sau avansat ulcerat)**

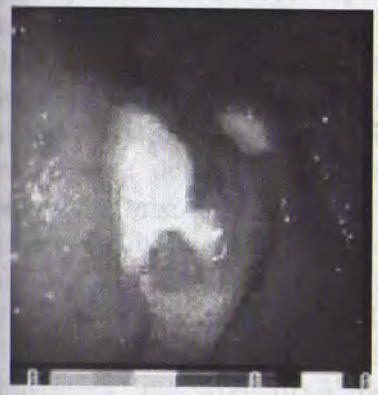
| Aspectul ulcerului | Benign | Malign |
|---|---|---|
| Formă | rotundă, ovală | neregulată |
| Circumferinţă | regulată | neregulată |
| Margine | plată sau uşor elevată | elevată, nodulară |
| Bază | albă, galbenă, maro-negricioasă | Gri (necrotică), pestriţă (suprainfecţie) |
| Coborâre în crater | abruptă | în trepte |
| Margine sângerândă | rar | frecvent |
| Friabilitatea mucoasei | nu | da |
| Peteşii împrejur | frecvent | rar |
| Ulceraţii în jur | nu | da |
| Pliuri convergente | da | nu/convergenţă incompletă |
| Dimensiune | < 2,5 cm | > 2,5 cm |
| Localizare | > mică curbură unghi | oriunde |
| Tendinţă la cicatrizare | ++ | +/- |
| Indicată biopsia | DA | DA |





Folosirea criteriilor enunţate este numai orientativă; este adevărat că diagnosticul este corect în marea majoritate a cazurilor, bazat pe criteriile endoscopice, dar regula este confirmarea histologică. Precaut este să reţinem că ulcerul malign poate semăna perfect cu unul benign.

Examenul endoscopic oferă posibilitatea prelevării de specimene bioptice pentru diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* pentru examenul histologic, culturi sau testul rapid al ureeazei (*Clotest*), esenţial pentru stabilirea tratamentului.



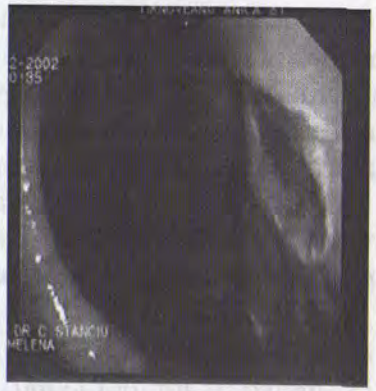


**Fig. 3 şi 4** Aspecte endoscopice sugestive de ulcer gastric
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

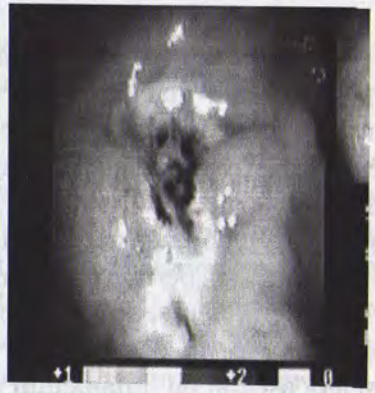


**Fig. 5 şi 6** Aspecte endoscopice sugestive de ulcer duodenal
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul pozitiv* se bazează pe anamneză şi este confirmat de examenul radiologic sau endoscopic cu biopsie; în absenţa biopsiei, un alt test pentru identificarea eventualei infecţii cu *H. pylori* este necesar.

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Următoarele afecţiuni trebuie considerate în algoritmul diagnostic al ulcerului: sindromul dispeptic non-ulceros, refluxul gastro-esofagian, esofagitele, sindromul de intestin iritabil, cancerul gastric, duodenal, pancreatic, esofagian, afecţiunile bilio-pancreatice cronice, afecţiunile infecţioase (tbc, sifilis), porfiria acută intermitentă, ischemia intestinală.

Cancerul gastric ulcerat incipient reprezintă principala problemă de diagnostic diferenţial; biopsiile multiple, eventual endoscopia de control elucidează diagnosticul.

## COMPLICAŢII

În cursul evoluţiei ulcerului pot apare următoarele complicaţii: hemoragia, perforaţia, stenoza (gastrică, pilorică, duodenală), malignizarea (numai pentru U.G.), periviscerita.

***I. Hemoragia digestivă superioară*** (HDS) reprezintă complicaţia cea mai frecventă a ulcerului şi se manifestă sub formă de hematemeză şi melenă sau de hemoragii oculte cu anemie feriprivă secundară. Diagnosticul este clinic şi confirmat endoscopic; această metodă permite evidenţierea leziunii sângerânde, evaluarea activităţii şi a debitului sângerării, riscului de recidivă şi permite tratamentul (injectare de adrenalină 1/10000 periulceros, aplicare de clipsuri mecanice). Tratamentul este combinat cu cel medical (antisecretorii administrate i.v., apoi p.o. asociat cu tratamentul de eradicare a *H. pylori*); rar este necesară intervenţia chirurgicală (sutură).





*Evaluarea endoscopică a prezenţei şi stadiului hemoragiei*: ulcer sângerând din bază (sângerarea arterială) sau din margine (tip venos, capilar), cu stigmate de sângerare recentă (bază acoperită de hematină, vas vizibil, cheag aderent, peteşii la margine), nesângerând şi fără stigmate (bază alb-gălbuie).

Clasificarea activităţii hemoragice a unui ulcer se face, de regulă, în acord cu criteriile propuse de Forrest:

- Forrest Ia: sângerare activă arterială („jet");
- Forrest Ib: sângerare activă non-arterială(„flux", „la picătură");
- Forrest II: sângerare oprită în momentul prezent dar cu o leziune care demonstrează sângerarea: cheag proaspăt, vas vizibil;
- Forrest III: sângerare oprită fără markeri de sângerare.

*Severitatea sângerării* se evaluează după următoarele criterii: TA sistolică < 100 mmHg, FV > 100/min, Hb < 8g/dl, Ht < 30%, PVC < 2 cmH20, diureza < 40 ml/h; dacă după administrarea unei transfuzii de 1000-1500 ml/zi parametrii hemodinamici şi Ht nu se ameliorează, se recomandă intervenţia chirurgicală.

***II. Perforaţia ulcerului*** este o complicaţie gravă, urmată de peritonită acută generalizată care realizează tabloul clinic de abdomen acut.

*Simptomatologie.* Durerea reprezintă simptomul major, prezentă în toate cazurile, caracterizată prin: a) debut obişnuit brusc; b) localizare iniţială la o anumită regiune abdominală (corespunzătoare organului perforat), devine ulterior generalizată; c) iradiere diferită (umăr, omoplat etc.); d) intensitate mare (lovitura de pumnal); f) după câteva ore de la debut, se poate ameliora (faza de „acalmie înşelătoare"). Alte simptome: greţuri şi vărsături (alimentare, bilioase), sughiţ (semn de iritaţie peritoneală), oprirea tranzitului intestinal (prin ileus dinamic).

*Examenul obiectiv.* Aspectul tipic al bolnavului este cel cu facies peritoneal (ochii înfundaţi în orbite şi încercănaţi, nasul ascuţit, faţa palid-teroasă), extremităţi reci, zace imobilizat pe spate, cu coapsele flectate pe abdomen, respiraţie superficială, cu starea de conştienţă tot timpul păstrată.

*Examenul obiectiv al abdomenului* relevă:

*1) la inspecţie:* abdomen imobil şi retractat într-o primă fază, apoi bombat din cauza meteorismului;

*2) la palpare:* în stadiile incipiente este prezentă apărarea musculară (palparea produce durere la care bolnavul reacţionează prin contracţia musculaturii abdominale care, după întreruperea palpării, se relaxează din nou). Durerea este foarte vie când se produce decompresiunea bruscă a peretelui abdominal (semn Blumberg). Mai curând sau mai târziu (la unii chiar la debut) se instalează contractura abdominală (creşterea permanentă a tonusului muscular), semnul cel mai important, care poate fi generalizat („abdomen de lemn") sau limitată la o porţiune a abdomenului.

*3) la percuţie:* zone de matitate (prezenţa lichidului) sau de sonoritate (dispariţia matităţii hepatice);

*4) la ascultaţie:* „linişte abdominală" (ileus dinamic);

*Investigaţii paraclinice.* Radiografia abdominală pe gol evidenţiază pneumoperitoneul (fig 7). Hematologic, există obişnuit leucocitoză cu neutrofilie.

În unele cazuri, se produce o *penetraţie* a ulcerului în pancreas, ficat sau colon, neînsoţită de fenomene peritoneale, dar în care durerea devine continuă, iradiere atipică, fără ritmicitate şi rezistenţă la tratament.

***III. Stenoza,*** localizată obişnuit la nivelul pilorului, determină fenomene clinice legate de insuficienţa evacuatorie gastrică.

## TABLOU CLINIC

*Simptomatologie.* Simptomul dominant este vărsătura abundentă, cu conţinut alimentar (alimente ingerate cu 24-48 ore înainte) şi miros rânced, neplăcut. Se adaugă dureri epigastrice





(caracter diferit, în funcţie de etiologia sindromului); în cazul stenozei pilorice ulceroase, durerea este neobişnuită în acest stadiu deoarece ulcerul a început să se vindece, să se cicatrizeze (fibroza cicatricei este elementul care contribuie la stenoză). Obişnuit, pacientul poate prezenta senzaţie de saţietate precoce, balonări postprandiale, eructaţii, pirozis, scăderea poftei de mâncare, constipaţie, scădere în greutate.

**Fig. 7.** Aspect Rx de pneumoperitoneu
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

*Examenul obiectiv*

1. *general:* tegumente palide, uscate, stare de emaciere sau caşexie;

2. *abdomen: a) inspecţie* - bombarea moderată, postprandială a regiunii epigastrice, prezenţa undelor peristaltice cu direcţie de la stânga la dreapta (semnul Kussmaul), contractura tonică intermitentă (mai evidentă după percuţia uşoară a epigastrului cu vârful degetelor);

*b) palpare* - tumoare epigastrică în caz de cancer antropiloric avansat;

*c) percuţie* - clapotaj pe nemâncate.

## EXAMEN PARACLINIC

*1. Examenul radiologic baritat* evidenţiază un stomac mult dilatat în formă de „chiuvetă" sau de „farfurie" (lărgit în sens orizontal), cu secreţie abundentă prin care bariul trece sub formă de „fulgi de zăpadă", depunându-se la fund. (fig.8). Conţinutul stomacului nu se mai evacuează sau evacuarea se face extrem de greu.

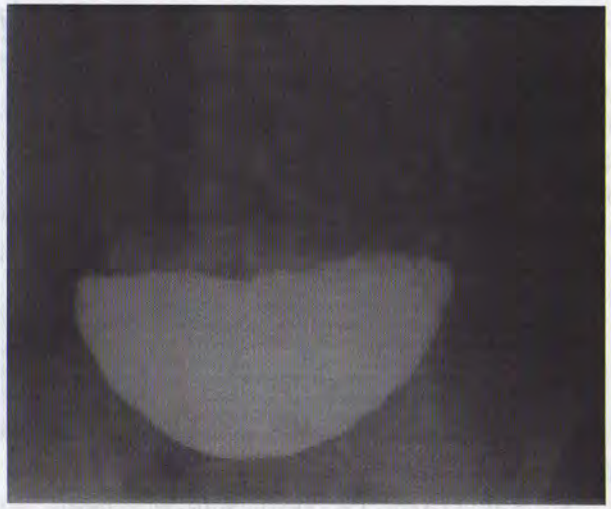


**Fig. 8** Aspect radiologic sugestiv de stenoză pilorică
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

*2. Endoscopia* - obiectivează calibrul mărit al lumenului stomacului, lichidul de secreţie, stază şi alimentele restante; permite şi tratarea stenozei prin dilatare pneumatică (fig. 9).

*3. Sondajul gastric*, efectuat dimineaţa pe nemâncate, pune în evidenţă staza, cu recoltarea unei cantităţi de suc gastric ce depăşeşte mult 100 ml, tulbure, cu resturi alimentare. Nu este folosit ca test diagnostic, dar efectuat înainte de endoscopie facilitează examinarea.

**Fig. 9** Aspect endoscopic sugestiv de stenoză pilorică
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

4. *Alte investigaţii*: electroliţii (hipocloremie), rezerva alcalină (alcaloză, uneori severă), ureea (crescută în insuficienţa renală prerenală, posibilă complicaţie a stenozei pilorice), hemograma etc.

***IV. Degenerarea malignă a ulcerului gastric*** este discutabilă; se consideră mai probabil că ar fi greşeli de diagnostic, ulcerul fiind malign de la început.

***V. Periviscerita*** constituie o complicaţie secundară implicării în procesul ulceros a seroasei; în asemenea cazuri se formează aderenţe care fixează stomacul sau duodenul de organele din jur (pancreas, colecist, colon).

## TRATAMENT

**Tratamentul ulcerului gastric şi duodenal**

Scopul tratamentului este de a amenda rapid simptomatologia, de a preveni complicaţiile, de a vindeca ulcerul şi de a preveni recidivele. Odată cu descrierea implicaţiei

infecției cu *H. pylori* în patogenia ulcerului, unul din scopurile principale ale tratamentului a devenit eradicarea infecției, presupunându-se că înlăturarea bacteriei este sinonimă cu vindecarea ulcerului și prevenirea recidivelor.

Metodele de tratament sunt: medicale, endoscopice și chirurgicale.

## A. Tratamentul medical

*Regimul alimentar*. Deși s-a bătut monedă de mai bine de 100 de ani pe rolul dietei în tratamentul ulcerului și deși unii pacienți declară ameliorarea simptomelor la anumite diete, se pare că nu există nici o legătură între alimentația restrictivă și rata vindecării. Se recomandă un regim echilibrat, care să țină cont doar de toleranța individuală a pacientului. Se contraindică fumatul și utilizarea AINS.

*Tratamentul medicamentos* În stabilirea schemei de tratament trebuie avută în vedere localizarea gastrică sau duodenală, prezența sau nu a infecției cu *H. pylori*. În prezența acestuia principalul obiectiv este eradicarea infecției.

### I *Tratamentul de eradicare a infecției cu H. pylori*

Sunt acceptate mai multe variante. Schemele cuprind în general două antibiotice și un inhibitor de pompă de protoni (IPP).

*Antibioticele* folosite sunt:

- Amoxicilină 1g x 2/zi (difuziune bună, eficacitate satisfăcătoare și absența tulpinilor rezistente, motiv pentru care este de dorit să facă parte din orice schemă).
- Metronidazol 500 mg x 2/zi (rezistență mare, mai ales în zonele în care a fost folosit extensiv pentru tratamentul lambliazei).
- Claritromicină 500 mg x 2/zi (15% dintre tulpini rezistente nativ la claritromicină).
- Tetraciclină 500 mg x 4/zi.





*Inhibitorii de pompă de protoni* utilizați sunt:

- Omeprazol 2x20 mg/zi
- Lansoprazol 2x30 mg/zi
- Pantoprazol 2x40 mg/zi
- Esomeprazol 2x20 mg/zi

*Produșii de bismut:*

- Subsalicilat de bismut 525 mgx4/zi
- Citrat coloidal de bismut 120 mgx4/zi

***Schemele de eradicare cuprind între 3-5 medicamente cu administrare 14 zile*** *(Colegiul American de Gastroenterologie):*

1. IPP (dozele menționate)+ amoxicilină 2g/zi + claritromicină 1g/zi, în două prize (eradicare 86-91%);
2. IPP + metronidazol 1g/zi + claritromicină 1g/zi, în două prize (eradicare 90-95%);
3. Ranitidină bismut citrat 800 mg/zi + claritromicină 1 g/zi + amoxicilină 2 g/zi sau tetraciclină 1g/zi sau metronidazol 1 g/zi, în două prize (eradicare 90%);
4. Subsalicilat de bismut 525 mgx4/zi + metronidazol 500 mgx3/zi + tetraciclină 500 mgx4/zi + IPP (eradicare 94-98%);
5. Subsalicilat de bismut 525 mgx4/zi + metronidazol 250 mgx4/zi + tetraciclină 500 mgx4/zi + Inhibitor H2 (eradicare 84-95%).

Consensul European Maastricht 2 recomandă un regim de 7 zile ce utilizează:

**IPP** în dozele recomandate
+
**Metronidazol** 500 mgx2/zi + **claritromicină** 500 mgx2/zi
**Amoxicilină** 1000 mgx2/zi + **claritromicină** 500 mgx2/zi (în infecțiile rezistente la metronidazol)
**Citrat coloidal** de **bismut** 120 mgx4/zi + **metronidazol** 500mgx3/zi + **tetraciclină** 500 mgx4/zi.

Controlul eradicării se poate face la 4-6 săptămâni de la terminarea antibioterapiei printr-un test neinvaziv, cel mai indicat fiind testul respirator cu ureea C13. Se indică la subiecţii cu riscuri (ulcer recurent, complicaţii ulceroase, pacienţi cu tratament cronic cu AINS, anticoagulante). Dacă eradicarea nu a fost eficace se recomandă efectuarea de culturi şi antibiogramă pentru ghidarea tratamentului.

În afara terapiei de eradicare a *H. pylori* în terapia ulcerului se foloseşte ca terapie adjuvantă, simptomatică, medicamente care se adresează reducerii agresivităţii clorhidropeptice (prin tamponarea acidităţii gastrice-antiacide şi inhibarea secreţiei gastrice-antisecretoare) şi creşterii rezistenţei mucoasei gastrice cu agenţi citoprotectori (bismut coloidal, sucralfat, carbenoxolonă).

### *II. Medicaţia antiacidă*

***Antiacidele*** sunt utilizate de decade în tratamentul ulcerului, acţiunea lor constând în neutralizarea HCl din stomac, inhibarea conversiei pepsinogenului în pepsină, unele (cele cu Al) fixează sărurile biliare şi lizolecitina şi stimulează angiogeneza în mucoasa lezată.

Au acţiune rapidă, dar de scurtă durată, ceea ce impune administrarea în 6-7 doze pe zi şi scad complianţa. Se folosesc compuşi de:

- Al (hidroxid, carbonat bazic, fosfat, hidroximagneziat) care au ca efecte adverse constipaţia, hipofosfatemie cu generarea slăbiciunii musculare, greaţă, anorexie.
- Mg (oxid, hidroxid, trisilicat, carbonat); produc ca efect advers constipaţia.
- Ca (carbonat); produc hiperaciditate de rebound
- Na (bicarbonat, citrat); produc alcaloză metabolică.

Acest tip de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul simptomelor, *on demand* şi nu constituie baza tratamentului antiulceros.





### *III. Medicaţia antisecretorie*

*1. Anticolinergicele neselective* (atropina, tinctura de belladonă, brom-butil-scopolamina - Scobutil -, propantelina) ca şi cele selective (pirenzepina, telenzepina) reprezintă o etapă istorică a tratamentului, nefiind astăzi incluse în schemele terapeutice recomandate. Efectele secundare: uscăciunea gurii, retenţie urinară, tulburări de vedere, aritmiile, pronunţate la cele neselective le limitau utilizarea.

*2. Antagoniştii receptorilor H2* au reprezentat o evoluţie remarcabilă în tratamentul ulcerului. Acţionează prin inhibarea secreţiei bazale şi stimulate de HCl prin blocarea receptorilor H2 de pe celula parietală. Principalii antagonişti H2 sunt prezentaţi în tab.8.

*Tabelul 8*

**Antagoniştii receptorilor H2**

*(modificat după V. Andreica)*

| Medicament | Doză (mg) | Durata (săpt) tratament | Rata Vindecare (%) UD/UG | Inhibiţia secreţiei acide% | Efecte adverse |
|---|---|---|---|---|---|
| Cimetidina (Tagamet) | 800-1200 | 4-6 | 73-84<br>60-90 | 63 | Ginecomastie<br>Impotenţă<br>polimiozite<br>Nefrite<br>Pancitopenie<br>Supresie medulară<br>Tulburări conducere A-V<br>Colestază<br>Agitaţie<br>Confuzie etc. |
| Ranitidină (Zantac) | 300 | 6 | 74-96<br>59-88 | 69 | Febră, rash, supresie medulară, cefalee, trombocitopenie |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Famotidină (Quamatel) | 40 | 4-6 | 87-92<br>70-85 | 80 | Cefalee, confuzii, ameţeli |
| Roxatidina | 150 | 4-6 | 85-93 | 83 | Cefalee, diaree, astenie, greţuri, constipaţie |
| Nizatidina | 300 | 4-8 | 91-95 | 90 | Scade debitul cardiac la efort |

Administrarea se face în doză unică seara.

*3. Inhibitorii pompei de protoni* sunt cei mai puternici inhibitori ai secreţiei acide bazale şi stimulate (indiferent de stimul), care acţionează la nivelul ultimei trepte a secreţiei de H+ prin intermediul inhibării pompei H+K+ ATP-aza. Membrii acestei familii sunt prezentaţi în tabelul 4.

După administrare p.o. acţiunea este maximă la 1-3h şi se menţine 24h deoarece legarea de H+-K+- ATPaza este ireversibilă. Se metabolizează hepatic cu participarea citocromului P450.

*Tabelul 9*

**Tipuri de IPP**

| IPP | Doză (mg) |
|---|---|
| Omeprazol | 20-40 |
| Lansoprazol | 30-60 |
| Rabeprazol | 20-40 |
| Pantoprazol | 40-80 |
| Esomeprazol | 20-40 |

Administrarea se face în doză unică, de preferinţă dimineaţa.

Efectele adverse sunt rare: cefalee, greţuri, erupţii cutanate. Inhibiţia prelungită a secreţiei acide poate determina hipergastrinemie cu hiperplazia celulelor enterocromafine, dar fără nici o consecinţă de tipul apariţiei gastrinoamelor.





### *IV. Citoprotectoarele*

În această clasă sunt cuprinse medicamente diverse ca acţiune, care au în comun stimularea mijloacelor de apărare a stomacului: mucus, bicarbonat, circulaţie sanguină.

*1. Sucralfatul* este o sare de Al cu sucroză, polimerizată sub formă de gel. Acţionează prin crearea unui strat cu efect citoprotector la suprafaţa epiteliului, leagă pepsina şi acizii biliari inactivându-i, stimulează producerea de prostaglandine; efectele adverse sunt minime: constipaţie, gust metalic, uscăciunea gurii. Este indicat mai ales în condiţiile asociate cu reflux biliar, doza de 1gx4/zi producând o rată de vindecare între 75-90%.

2 *Produşi de bismut coloidal* (subcitrat –Denol, tb = 120mg, doză 120 mgx4/zi) acţionează prin formarea unui film protector, cu aderenţă particulară pentru ulcer, citoprotecţie, stimularea secreţiei de prostaglandine şi acţiune antibacteriană contra *H. pylori.*

3. *Prostaglandinele* (misoprostol 200 µgx4/zi; enprostil 35 µgx2/zi; rioprostil 600 µg/zu) acţionează prin stimularea secreţiei de mucus şi bicarbonaţi şi prin inhibiţia secreţiei gastrice acide. Efectele adverse multiple le limitează folosirea doar la cazurile de ulcer indus de AINS.

În prezent, schemele de tratament pentru ulcer gastric şi duodenal sunt tot mai scurte şi mai adaptate tipului de pacient:

*1. Ulcer duodenal H. pylori pozitiv:* tratament de eradicare timp de 7 zile după care, dacă pacientul nu are simptome, nu are complicaţii ale ulcerului, boli severe concomitente şi nu consumă AINS, se poate opri terapia. Dacă are una din condiţiile enumerate se continuă tratamentul antisecretor (IPP sau anti-H2) încă 3 săptămâni. La 4-6 săptămâni se controlează succesul eradicării la pacienţii cu risc; dacă nu s-a realizat eradicarea se face o nouă cură sau se continuă tratamentul antisecretor la jumătate de doză.

*2. Ulcer gastric H. pylori+:* tratament de eradicare 7 zile + antisecretor 4-6 săptămâni, apoi control endoscopic cu biopsii

din antru şi corp (după tratament antisecretor infecţia cu H. pylori este identificată mai uşor în corpul gastric); endoscopia controlează atât vindecarea (benignitate) cât şi eradicarea. Dacă nu s-a reuşit eradicarea se poate repeta schema de 7 zile; nu se administrează tratament antisecretor de întreţinere în ulcerul gastric.

3. *Ulcer duodenal H. pylori negativ*. Prima condiţie este asigurarea veridicităţii statusului de *H.pylori* negativ. Tratamentul constă în 4-6 săptămâni de IPP sau 6-8 săptămâni de anti-H2 la doze maximale, de atac, urmate eventual de tratament de întreţinere pe termen lung la jumătate de doză de IPP sau anti-H2, pentru prevenţia complicaţiilor şi recurenţelor.

*4. Ulcer gastric H. pylori negativ*. Acelaşi tratament ca mai sus urmat de control endoscopic. Dacă vindecarea întârzie se poate lua în consideraţie tratamentul chirurgical.

*5. Tratamentul ulcerului indus de AINS* . Principala măsură care trebuie adoptată de câte ori este posibil este întreruperea AINS sau când nu este posibil folosirea agenţilor selectivi anti-COX2 (celecoxib, rofecoxib) şi asocierea cu tratament antisecretor.

## B. Tratamentul endoscopic

**Tratamentul endoscopic al ulcerului gastric şi duodenal** se adresează unor complicaţii ale ulcerului.

*Ulcerul hemoragic.* Utilizarea pe scară largă a endoscopiei de urgenţă a făcut necesară şi posibilă dezvoltarea unor tehnici endoscopice de oprire a HDS. Eficacitatea acestor metode depinde în cea mai mare măsură de experienţa şi îndemânarea investigatorului. Se consideră că 90% din HDS pot fi abordate prin tratament endoscopic, 10% fiind imposibil de tratat prin astfel de metode în primul rând datorită localizării nefavorabile. Spre deosebire de metodele farmacologice care pot opri în cel mai bun caz HDS din leziunile Forrest Ib, tehnicile endoscopice pot aborda chiar sângerările de tip arterial.





*Electrocoagularea* - a fost utilizată de chirurgi pentru hemostază locală şi preluată apoi de endoscopişti. Principiul de acţiune constă în aplicarea unor pulsiuni de înaltă frecvenţă care produc încălzirea ţesutului, necroză, formare de trombi în vasele adiacente şi în consecinţă hemostază. În funcţie de electrodul utilizat se pot efectua două tipuri de coagulare endoscopică:

- probe unipolare - curentul se difuzează prin vârful electrodului (pol pozitiv) spre polul negativ constituit de împământare.

- probe bipolare (Bicap) - ambii poli (pozitiv şi negativ) sunt situaţi în vârful electrodului şi curentul se difuzează numai între ei.

- electrod electro-hidro-termic (EHT) - este un tip de electrod monopolar care permite irigarea zonei sângerânde prin orificii situate la capătul său; contactul dintre electrod şi leziune este esenţial pentru eficacitate. Hemostaza iniţială se obţine în peste 90% din cazuri, cu o recurenţă de 22% a sângerării.

Metoda de coagulare este relativ simplă, constând în introducerea prin canalul de biopsie al endoscopului a probei şi orientarea acesteia pentru contact direct cu leziunea; se aplică curentul în pulsiuni repetitive. Hemostaza iniţială se obţine în 88% din cazuri cu o recurenţă de 29%.

Coagularea cu laser sau argon – foloseşte un fascicul laser sau plasmă-argon pentru coagulare şi hemostază; avantajele metodei constau în uşurinţa manipulării metodei şi lipsa necesităţii contactului direct cu ţesutul în suferinţă. Hemostaza iniţială s-a obţinut la peste 90% din pacienţi.

Tehnici de sclerozare - constau în injectarea submucoasă de substanţe sclerozante (adrenalină în soluţii de 1/10000 sau polidocanol) la nivelul sângerării; se produce compresia vaselor, vasoconstricţie sau/şi obliterare prin inflamaţie locală şi în consecinţă hemostază.

În majoritatea cazurilor se obţine hemostaza iar posibilele recurenţe se pot trata în acelaşi mod. Dezavantajul principal constă în faptul că în caz de insucces intervenţia chirurgicală ar găsi un perete edemaţiat care se comportă prost în caz de sutură.

Alte tehnici endoscopice - aplicarea de clipsuri, adezivi, spray cu vasoconstrictori. Problema cu aceste metode este manipularea dificilă, în special pentru clipsuri.

*Stenoza pilorică* este cea de-a doua complicaţie majoră a ulcerului care beneficiază de tratament endoscopic. Metoda constă în dilatarea pneumatică cu balonaş (fig. 10).

**Fig. 10**. Aspect endoscopic surprins în timpul dilatării endoscopice a stenozei pilorice ulceroase.
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

După tratamentul endoscopic al complicaţiilor ulcerului, se recomandă tratament de întreţinere pe termen lung, uneori toată viaţa.

## C. Tratamentul chirurgical

**Tratamentul chirurgical al ulcerului gastric şi duodenal** este indicat doar în cazul lipsei de răspuns la un tratament bine condus sau în caz de complicaţii.

În caz de ulcer duodenal se indică antrectomie cu vagotomie selectivă, iar în ulcerul gastric gastrectomie 2/3 cu anastomoză gastro-jejunală (Polya sau Finsterer) sau gastro-duodenală (Péan).



# CAPITOLUL 3

# CANCERUL GASTRIC

## DEFINIŢIE. EPIDEMIOLOGIE

*Cancerul gastric* (CG) este o neoplazie cu punct de plecare în mucoasa gastrică, reprezentând una dintre cele mai frecvente localizări viscerale ale tumorilor maligne, situându-se pe locul al doilea ca frecvenţă, după neoplasmul bronhopulmonar. Răspândirea pe glob este variabilă, fiind mai frecvent întâlnit in Japonia, China, Costa Rica, Chile, Europa de Est, şi mai rar în Europa de Vest, Africa, şi India. Incidenţa sa este mai crescută la sexul masculin, iar vârsta medie la care survine este de 70 de ani la bărbaţi şi 75 de ani la femei. În România, zonele cu mortalitate crescută sunt reprezentate de vestul şi estul Transilvaniei, Bucureşti şi judeţul Teleorman. (între 18 şi 22 de cazuri la 100 000 locuitori).

## ETIOPATOGENIE
## ELEMENTE DE CARCINOGENEZĂ

Numeroase studii experimentale, clinice şi epidemiologice demonstrează intervenţia a numeroşi factori de risc, care pot acţiona concomitent sau succesiv, unii într-un stadiu precoce, alţii într-un stadiu mai tardiv.

*Alimentaţia* reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori de mediu incriminaţi în etiopatogenia cancerului gastric. Consumul alimentelor conservate prin uscare şi fum, excesul de sare, transformarea nitraţilor din dietă în nitriţi cu formare de compuşi N-nitroso-nitrosamide şi nitrosamine, scăderea aportului zilnic de fibre vegetale, scăderea aportului de seleniu, reprezintă adevărate surse cu potenţial carcinogenetic.

*Intervenţia Helicobacter pylori* în etiopatogenia cancerului gastric rămâne controversată. Unele studii pledează pentru faptul că acesta ar putea reprezenta una dintre cauze, în timp ce alte studii precizează că în Africa, unde incidenţa infecţiei cu H. pylori este crescută, frecvenţa CG rămâne scăzută. Recent se precizează intervenţia tulpinilor de H. pylori cag A pozitive în procesul de carcinogeneză.

Consecutiv infecţiei cu H. pylori are loc o proliferare exagerată a celulelor epiteliale gastrice cu instalarea gastritei cronice atrofice şi creşterea vulnerabilităţii celulelor epiteliale la agenţi mutageni.

*Afecţiunile cu risc crescut* de CG sunt gastrita cronică atrofică cu metaplazie intestinală, anemia Biermer ulcerul gastric, stomacul operat pentru ulcer gastric sau ulcer duodenal, polipii gastrici şi gastrita Menetrier.

În cadrul leziunilor precanceroase *displazia gastrică cu grad înalt* are o importanţă deosebită, reprezentând o etapă obligatorie în carcinogeneză.

Etapele parcurse în patogeneza CG sunt redate în fig.11.

**Modelul Correa** reprezintă cel mai important concept actual de patogeneză a CG, de tip intestinal pornindu-se de la gastrita cu H. pylori la gastrita atrofică, cu hipoclorhidrie şi aclorhidrie.

Patogeneza este plurifactorială, precizându-se rolul excesului de sare alături de existenta unor factori predispozanţi moşteniţi, de deficitul în unele microelemente, vitamine sau antioxidanţi.

Modelul Correa însă explică mai puţin patogeneza cancerului gastric de tip difuz (fig.12).





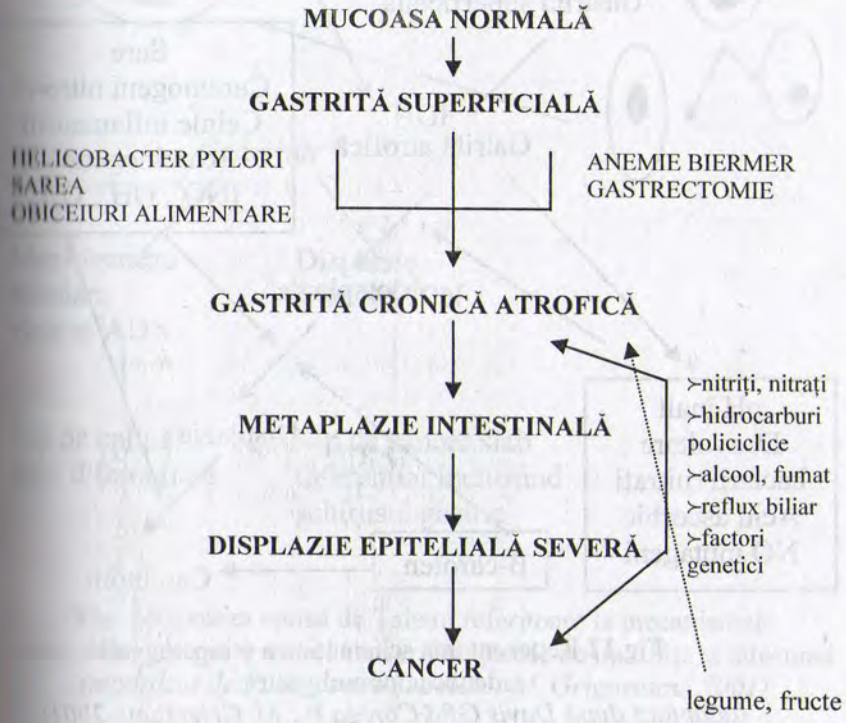



**Fig. 11** Etapele evolutive în patogenia cancerului gastric
*(reprodusă după Dieumegard B., 1999; M. Grigorescu, 2001)*

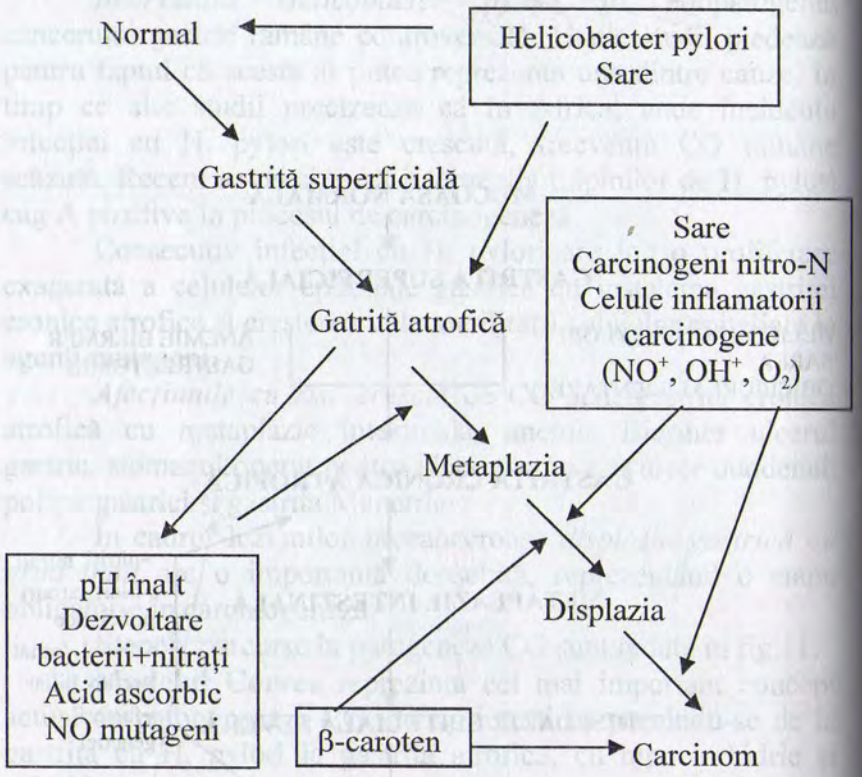



**Fig.12** Repezentarea schematică a etiopatogeniei adenocacinomul gastric
*(adaptată după Davis GR&Coreea P.; M. Grigorscu, 2001)*

**Ipoteza emisă de Tahara** precizează mecanismele multiple care sunt implicate în patogeneza tipului difuz şi intestinal al CG, considerându-se că gena „C-met" care codifică proteina „C-met", un receptor pentru factorul de creştere al celulelor hepatice (HGF) reprezintă factorul cheie. Fibroblastele stromale eliberează HGF care poate determina dezvoltarea şi evoluţia CG prin manifestarea excesivă a C-met (fig.13).





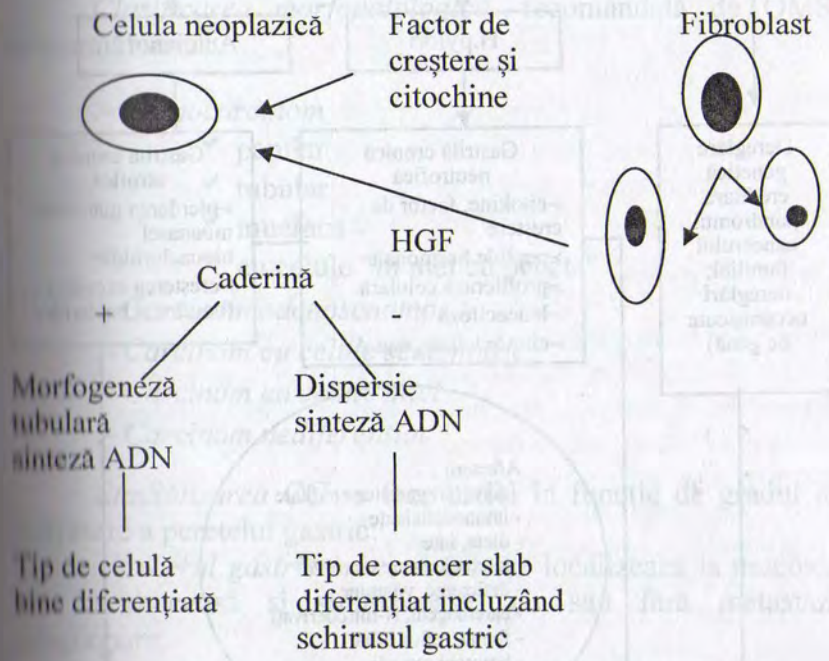



**Fig. 13** Ipoteza emisă de Tahara referitoare la mecanismele moleculare ale patogenezei cancerului gastric de tip difuz şi intestinal
*(modificat de P. Sipponen şi colab.; M. Grigorescu, 2001)*

O altă ipoteză de carcinogeneză gastrică este emisă de către Sipponen şi colab. (fig. 14).

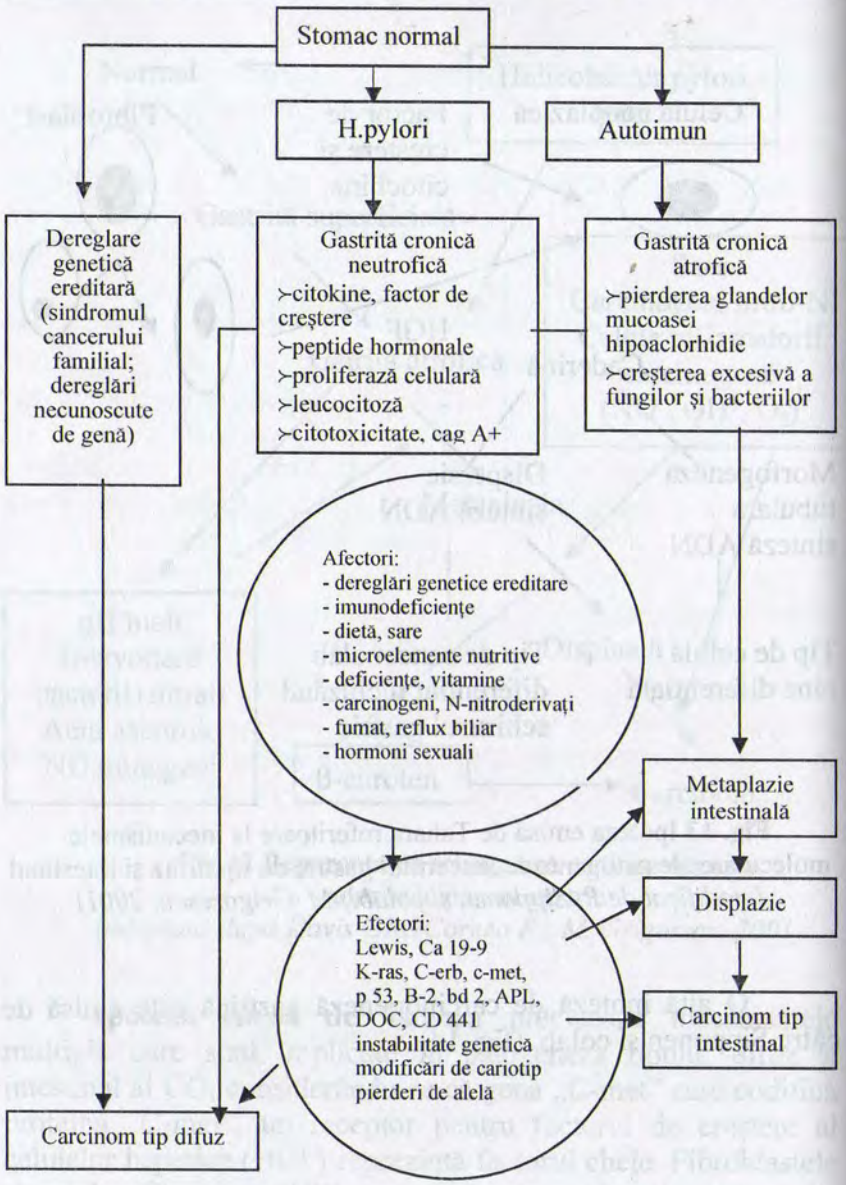



**Fig.14** Model al patogenezei cancerului gastric
*(P. Sipponen şi colab.; M. Grigorescu, 2001)*





## MORFOPATOLOGIE

*Clasificarea morfopatologică,* recomandată de OMS, este următoarea:

➢ *Adenocarcinom*
- ✔ papilar
- ✔ tubular
- ✔ mucinos
- ✔ cu celule "în inel cu pecete"

➢ *Carcinom adenoscuamos*

➢ *Carcinom cu celule scuamoase*

➢ *Carcinom cu celule mici*

➢ *Carcinom nediferenţiat*

*Stadializarea CG* se face astfel în funcţie de gradul de interesare a peretelui gastric:

*Cancerul gastric precoce* care se localizează la mucoasă sau la mucoasă şi submucoasă, cu sau fără metastaze ganglionare.

*Cancerul gastric avansat* care penetrează musculara.

Sistemul TNM de stadializare presupune aprecierea a trei factori principali:
- ♦ profunzimea invaziei tumorii primare (T)
- ♦ metastazele în ganglionii regionali (N)
- ♦ metastazele la distanţă (M)

Pentru *clasificarea patologică* se folosesc abrevierile pT, pN şi pM.

Pentru *clasificarea clinică* se folosesc abrevierile CT, CN şi CM. Pentru precizarea sediului primar al tumorii se foloseşte litera A pentru antrum, litera M pentru regiunea centrală a stomacului, litera C pentru cardia şi litera E pentru esofag.

Stadializarea ganglionilor (N) este apreciată ţinându-se cont de distanţa ganglionilor metastatici faţă de tumora primitivă:

- Mx - prezenţa metastazelor la distanţă nu poate fi evaluată;
- $M_0$ - fără metastaze la distanţă;
- $M_1$ - cu metastaze la distanţă

Diseminarea cancerului gastric se face prin contiguitate, pe cale limfatică, pe cale hematogenă şi pe cale peritoneală.

## TABLOU CLINIC

## CANCERUL GASTRIC PRECOCE

Cancerul gastric precoce se caracterizează prin limitarea procesului tumoral la nivelul musculare mucoasei, cu sau fără afectarea submucoasei, cu sau fără metastaze ganglionare, cu o supravieţuire la 5 ani între 79 şi 94%.

Simptomatologia clinică poate fi absentă (cu descoperire endoscopică), sau se prezintă sub forma unui sindrom dispetidic gastric, cu dureri epigastrice atipice, greţuri, scăderea apetitului pentru carne. Uneori debutul este cu unul dintre sindroamele paraneoplazice.

*Diagnosticul pozitiv* se pune pe baza endoscopiei cu biopsie de mucoasă gastrică.

Societatea Japoneză de Endoscopie Gastroenterologică precizează următoarea clasificare pentru diagnosticul cancerului gastric precoce (anatomopatologic).

*Tipul I protruziv polipoid:* se caracterizează printr-o formaţiune proeminentă sau protruzivă cu aspect nodular şi cu suprafaţa neregulată.

*Tipul II superficial:* poate prezenta următoarele aspecte:

- *II-a supradenivelat,* cu supradenivelarea mucoasei până la 5 mm înălţime faţă de mucoasa din jur;
- *II-b superficial plat,* se localizează nivelul mucoasei înconjurătoare şi pune diagnosticul precoce al malignizării gastrice; este caracterizat macroscopic prin aspectul mai palid al mucoasei;





- *II-c subnivelat sau eroziv,* se caracterizează printr-o depresiune neregulată, fundul alb-gri, cu aspect lărgit al pliurilor de mucoasă care se opresc sau nu la marginea ulceraţiei. Este o leziune foarte des întâlnită.

*Tipul III excavat:* apare ca un ulcer cu margini imprecis limitate, cu mucoasa din jur de aspect mamelonat

## CANCERUL GASTRIC AVANSAT

*Tabloul clinic* se caracterizează printr-un polimorfism simptomatic dominat de următoarele sindroame:

- *sindromul clinic ulceros* caracterizat prin durere epigastrică acută sau cronică, instalată de obicei postprandial precoce, fără a fi influenţată de ingestia de alimente; rezistentă la antiacide.
- *sindromul dispeptic* caracterizat prin senzaţia de plenitudine precoce intraprandială, anorexie, iniţial pentru carne, apoi totală, pirozis, greţuri, vărsături, tulburări de tranzit şi anume diaree prin anaciditate, care poate altera cu constipaţia
- *sindromul obstructiv* se caracterizează prin disfagie în cancerul cu localizare cardio-tuberozitară sau vărsături alimentare în cancerul gastric antral;

În fazele avansate se pot instala următoarele semne clinice obiective:

- palparea unei formaţiuni în epigastru mai ales în neoplasmul antro-piloric;
- adenopatie supraclaviculară stângă (ganglionul Virchow - Troisier), axila stângă sau prerectală (ganglionul Straus);
- hepatomegalie cu o suprafaţă neregulată datorită instalării metastazelor hepatice;
- metastaze ovariene (Krukenberg);
- paloare galben-teroasă;
- caşexie;
- edeme;

- hemoragie digestivă superioară exteriorizată mai frecvent prin melenă;

În evoluție se instalează scădere ponderală, anemie, alterarea stării generale și uneori perforația sau extensia la colonul transvers cu fistulă gastro-colică.

## SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Manifestările paraneoplazice se pot instala la debutul neoplasmului gastric impunându-se în aceste cazuri investigații suplimentare și o supraveghere atentă. Acestea sunt: tromboflebita recurentă (sindromul Trousseau), dermatomiozita, polimiozita, osteoartropatia, sindromul nefrotic, neuropatia senzitivă și/sau motorie, *keratoza verucoasă* și *pruroginoasă brusc instalată* (semnul Leser - Trelat), afectare psihică cu stări confuzive sau tulburări de comportament, sindromul Cushing.

## EXAMEN PARACLINIC

*1. Teste biologice uzuale*

În cancerul avansat se pot instala următoarele modificări:

- creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor;
- anemie hipocromă feriprivă datorită hemoragiilor digestive cronice;
- hipoproteinemie, hiperfibrinogenemie;
- în caz de metastaze hepatice se constată creșterea fosfatazei alcaline, a 5 - nucleotidazei și a gamaglutamil transpeptidazei;
- hipoclorhidrie sau aclorhidrie histamino-refractară;
- scăderea pepsinogenului seric, creșterea gastrinei serice.

*Antigenul carcinoembrionar* (CEA) poate fi crescut la valori de peste 5 ng/ml, la 4,5% dintre cazurile cu cancer gastric precoce și la 19-35% dintre cazurile cu cancer gastric avansat. Este utilizat pentru depistarea recidivelor postoperatorii sau a metastazelor.





*Antigenul CA72-4* este mai specific în detectarea recurențelor și diferențierea condițiilor benigne față de cele maligne.

*2. Examenul radiologic*

Examenul radiologic este investigația cea mai folosită pentru depistarea cancerului gastric, evidențiind trei aspecte esențiale: *nișă, lacună* și *infiltrație*.

**Cancerul gastric precoce** se caracterizează prin aspectele radiologice descrise în funcție de formă.

a) În formele predominant ulcerate modificările radiologice sunt următoarele:

- nișă în platou cu bază largă de implantare;
- nișă încastrată;
- nișă într-o lacună în arc caracterizând leziunile existente la nivelul curburilor, sau nișă într-o lacună caracterizând leziunile de pe fețele stomacului.

b) În formele predominant vegetante, modificările radiologice sunt următoarele:

- pliu rigid, predominant antral;
- opacitate neomogenă a micii curburi gastrice, imagini de eroziuni sau nișă;
- incizură pe marea curbura antrală;

c) În formele predominant infiltrative, modificările radiologice sunt următoarele:

- rigiditatea segmentară de 1-2 cm;
- rigiditatea segmentară încastrată;
- rigidități segmentare situate la nivelul unghiului gastric;
- infiltrația limitată la nivelul regiunii prepilorice

**Cancerul gastric avansat** implică aspecte radiologice bine conturate.

**a) Formele predominant ulcerate** se caracterizează prin nișă neregulată, neomogenă, cu baza largă de implantare, cu rigiditate în zona supra și subiacentă, cu dimensiuni între 3-5 cm,

şi cu pliuri ale mucoasei gastrice care se opresc la distanţă de nişă (pliuri amputate, „în măciucă", neconvergente).

Aspectul radiologic de „nişă în menisc" caracterizează localizările situate pe mica curbură gastrică.

**b) Formele predominant vegetante** se caracterizează prin aspectul de imagine lacunară, rotundă, ovalară, policiclică, sau anfractuoasă.

**c) Formele predominant infiltrative** se caracterizează prin rigiditate localizată, rectilinie sau ondulată; segmentul afectat se continuă cu conturul normal al curburii gastrice, trecerea fiind marcată de o mică denivelare, aceasta constituind „semnul treptei - Haudek" sau dimpotrivă, formează o ieşitură în lumenul stomacului cu aspect de încastrare - „semnul Gutmann". Peristaltismul se opreşte deasupra segmentului rigid şi reapare în aval - semnul „scândurii pe valuri" - Gutmann.

*Linita plastică malignă* se caracterizează prin microgastrie cu rigiditate a pereţilor, lipsa peristaltismului şi uneori incontinenţă a pilorului.

Reacţiile secundare, funcţionale şi inflamatorii ale stomacului sunt reprezentate prin edem, spasme musculare, hipersecreţie de mucus, procese sclerotice.

**Localizarea leziunii** determină anumite particularităţi care necesită o tehnică de examinare adecvată.

- *Cancerul gastric* localizat la polul superior al stomacului poate fi tuberozitar sau cardial, examenul radiologic trebuind să urmărească şi modificările de la nivelul esofagului.
- *Cancerul juxtacardial* este localizat la nivelul marii tuberozităţi, determinând stenoza cardiei, sau se propagă spre esofag şi unghiul colic stâng.
- *Cancerul tuberozitar ulcerovegetant* este rar şi se caracterizează printr-o imagine lacunară cu contur neregulat ce amputează parţial marea tuberozitate.
- *Cancerul corpului gastric* se poate situa pe feţe, pe mica curbură şi mai rar pe marea curbură.





Cancerele gastrice situate în regiunea antropilorică sunt cele mai frecvente.

*3. Examenul endoscopic*

Endoscopia este explorarea esenţială pentru confirmarea diagnosticului pozitiv de cancer gastric.

Se face cu gastroscoape suple şi utilizarea coloraţiilor cu indigo bleu, permit evidenţierea unor leziuni mici (chiar sub 0,5 cm).

Aspectele macro-endoscopice pot fi următoarele:

- cancerul gastric incipient;
- CG tip I - protruziv (polipoid, supradenivelat);
- CG tip II - superficial - elevat ;
- CG plat;
- CG deprimat;
- CG tip III - excavat;
- cancerul gastric avansat depăşeşte submucoasa cu incizia stratului muscular până la nivelul seroasei. Clasificarea lui Borrmann este utilizată şi în prezent pentru descrierea cancerului gastric avansat;
- *CG tipul I vegetant*, polipoid, conopidiform, se caracterizează printr-o formaţiune protruzivă, exofitică, bine circumscrisă, cu mucoasa perilezională de aspect atrofic;
- *CG tipul II ulcerat* se caracterizează prin existenţa unei tumori vegetante, cu ulceraţie profundă, fundul acesteia având aspect necrotic, iar peretele prezintă eroziuni superficiale
- *CG tipul III ulcerat* infiltrativ;
- *CG tipul IV infiltrativ difuz* realizează linita plastică malignă, putând exista ulceraţii superficiale sau profunde.

Examenul endoscopic trebuie completat cu prelevarea de biopsii multiple şi anume:

- în ulcer - like: 6-8 fragmente din marginile leziunii,
- în leziunile infiltrative: 4-8 fragmente din plin proces tumoral. Se va evita prelevarea din interiorul craterului în caz de proces ulcerat, datorită faptului că se poate recolta material necrozat cu rezultatele fals negative.

Examenul citologic poate folosi citologia exfoliativă, prin „periere" sau tehnica prin spălare: se ingera 250 ml apă + 30 mg alfachimotripsină care facilitează descuamarea celulelor epiteliale. După 30 de minute se efectuează o spălătură gastrică cu centrifugarea conținutului și *colorația Papanicolau* a sedimentului.

*Citologia* poate evidenția celule maligne, absența acestora dar uneori rezultatul este neinterpretabil.

Introducerea în practică a gastrocamerelor crește rata de depistare a cancerelor foarte mici, având rol esențial în diagnosticul de cancer gastric precoce.

*4. Ecoendoscopia* deține un rol important în diagnosticul și tratamentul cancerului gastric precoce, cu efectuarea endoscopică a rezecției mucoasei. De asemenea poate aprecia detalii în linita gastrică malignă, cu precizarea structurii peretelui gastric, invadarea ganglionilor limfatici de vecinătate, infiltrarea organelor vecine. De asemenea permite efectuarea de biopsii multiple dirijate și a punctiilor transcutanate.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv în CG se bazează pe:

- simptomatologia clinică și mai ales pe modificarea simptomatologiei clinice la bolnavi cu gastrită cronică atrofică, mai ales în anemia Biermer și stomacul operat;
- pe antecedente de ulcer gastric, metaplazie intestinală, polipoză gastrică, gastrită Ménétrier.

### Examenul radiologic gastric

- Examenul radiologic pulmonar se efectuează pentru precizarea metastazelor pulmonare;
- Confirmarea diagnosticului se face prin examenul endoscopic cu citologie exfoliativă asociat cu biopsii multiple care trebuie să evalueze tipul histologic și gradul de extindere (tab.10);





*Tabelul 10*

**Stadializarea pTNM**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Stadiul 0 | Tis | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul IA | $T_1$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul IB | $T_1$ | $N_1$ | $M_0$ |
| | $T_2$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul II | $T_1$ | $N_2$ | $M_0$ |
| | $T_2$ | $N_1$ | $M_0$ |
| | $T_3$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul IIIA | $T_2$ | $N_2$ | $M_0$ |
| | $T_3$ | $N_1$ | $M_0$ |
| | $T_4$ | $N_0$ | $M_0$ |
| Stadiul IIIB | $T_3$ | $N_2$ | $M_0$ |
| Stadiul IV | $T_4$ | $N_1 N_2 N_3$ | $M_0$ |
| | $T_1 T_2 T_3$ | $N_3$ | $M_0$ |
| | oricare T | oricare N | $M_1$ |

- Ecoendoscopia apreciază profunzimea invaziei;
- *Ecografia abdominală standard* și *tomografia computerizată* stabilesc extensia locoregională, prezența adenopatiilor și metastazelor hepatice.
- La aceste investigații se adaugă testele biologice și aprecierea markerilor oncologici.

Scopul examinărilor este diagnosticul precoce, de aceea examinările de screening populațional la persoanele cu risc din zonele cu incidență crescută de CG, devin o necesitate. Cu toate acestea diagnosticul este de obicei tardiv, în stadiile III și IV.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*1. Ulcerul gastric benign*

Diferențierea între ulcerul gastric malign și ulcerul gastric benign se face cu ajutorul examenului radiologic (tab.11) și a examenului endoscopic (tab.12).

*Tabelul 11*

**Diferenţiere radiologică între ulcerul gastric benign şi cel malign** *(după M. Grigorescu, 2001)*

| Semne de malignitate | Semne de belignitate |
|---|---|
| Contur neregulat al ulcerului | Contur regulat al ulcerului |
| Proiecţia retrasă în raport cu linia normală a curburii | Proiecţia în afară în raport cu linia normală a curburii |
| Nodularitatea marginilor ulcerului | Linia clară a lui Hampton |
| Tranziţie brutală între lacuna periulceroasă şi ţesutul normal gastric cu caractere simetrice | Tranziţie progresivă între lacuna periulceroasă şi ţesutul normal gastric |
| Pliuri gastrice convergente către ulcer:<br>- neregulate<br>- nodulare<br>- amputate<br>- fuzionând<br>- se pot opri departe de ulcer | Pliuri gastrice convergente către ulcer:<br>- regulate<br>- fine<br>- uniforme<br>- se opresc la ulcer |

*2. Limfomul malign primitiv sau secundar*

Tabloul clinic este asemănător cu cel al CG, examenul radiologic şi endoscopic evidenţiază leziuni infiltrative, ulcerate sau polipoide şi examenul histologic va confirma diagnosticul.

3. *Linita plastică benignă* poate fi inflamatorie nespecifică sau specifică, luetică.

*4. Tumorile gastrice benigne* şi anume leiomioame, leiomioblastoame realizează forme vegetante diagnosticate prin examenul radiologic, endoscopic, şi histologic.

*5. Tumorile stromale*

*6. Polipoza gastrică*

*7. Tuberculoza gastrică*

*8. Boala Crohn* cu localizare gastrică

*9. Varicele gastrice*

*10. Granulomul eozinofil*

*Tabelul 12*

**Criterii endoscopice de diagnostic diferenţial al ulcerului gastric** *(după M. Grigorescu, 2001)*

| Elemente de diagnostic | Ulcer gastric benign | Cancer incipient | | Cancer avansat | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | III | III+II c | II | III |
| Forma | Rotundă | Rotundă | Rotundă neregulată | Ovală, neregulată | Neregulată |
| Marginii | Bine conturate, ştanţate | Bine conturate sau imprecis conturate pe unele porţiuni | Imprecis conturate în pantă, cu eroziuni | Ridicate, mamelonate | Imprecis delimitate, distruse prin infiltraţie |
| Fundul nişei | Neted, acoperit cu depozit alb-gălbui | Depozit maroniu-cenuşiu sau mamelonat | Depozit maroniu-cenuşiu sau mamelonat | Mamelonări, depozit murdar | |
| Mucoasa de vecinătate | Pliuri convergente uniforme se destind şi dispar la insuflaţie | Pliuri întrerupte la nivelul tumorii nu se destind la insuflaţie | Pliuri întrerupte şi cu eroziuni ce pornesc din crater, pliuri mai îngust | Pliuri largi şi nodulare, neparalele, fuzionate | Mucoasa friabilă, exuceratâ, infiltrată |

*11. Gastrita Ménétrier*

*12. Cancerul pancreatic* cu compresiunea extrinsecă a stomacului

*13. Cancerul de colon transvers* cu invazia stomacului

*14. Tumorile retroperitoneale*

## EVOLUȚIE, PROGNOSTIC, COMPLICAȚII

În situații în care cancerul gastric este depistat precoce, în stadiul I, supraviețuirea la 5 ani poate depăși 90%. Diagnosticarea CG în st. II asigură o supraviețuire la 5 ani de 50% în stadiul III de 10%, iar în st. IV supraviețuirea este rară.

*Prognosticul* este în funcție și de vârsta pacienților (tinerii au prognostic mai sever), localizarea antrală (prognostic mai bun), mărirea tumorii și gradul de invazie, tipul microscopic și gradul histologic (tipul difuz infiltrativ are un prognostic mai sever).

*Complicațiile* cancerului gastric sunt :

- Hemoragia digestivă superioară (hematemeză, melenă)
- Perforația, mai ales cea cronică cu fistulă gastrocolică prin invazia colonului transvers;
- Stenoza mediogastrică sau antro-pilorică cu sindrom obstructiv proximal sau distal;
- Peritonita neoplazică;
- Tromboflebita venoasă profundă;
- Metastazele limfatice locoregionale, axilare stângi, periombilicale, pararectale.
- Metastaze hematogene ovariene, pulmonare, hepatice, pancreatice, osoase, cerebrale.

## TRATAMENT

*Tratamentul de elecție* aplicat în timp util este intervenția chirurgicală. La aceasta se adaugă terapia adjuvantă (chimioterapia, radioterapia, imunoterapia și terapia reversoare).





**A. Tratamentul chirurgical** poate fi:

- *radical*, cu îndepărtarea completă a țesutului neoplazic;
- *paleativ*, cu rezecție gastrică limitată, impusă de hemoragie, infecție, obstrucție, metastaze, perforații.

*Rezecțiile gastrice pentru cancer gastric* sunt:

**1. Gastrectomia subtotală distală.** Această tehnică chirurgicală este indicată în:

- tumorile antrale și antropilorice;
- tumorile micii curburi sau ale fețelor ce nu depășesc cranial unghiul gastric;
- tumorile marii curburi ce nu depășesc cranial 6-8 cm;
- tumorile benigne malignizate antrale;
- ulcerul antropiloric malignizat.

**2. Gastrectomia polară superioară**
(subtotală, proximală)
Indicații:

- cancerul cardiei;
- cancerul de fornix gastric;
- cancerul micii curburi subcardiale;
- cancerul subcardial situat pe fețele stomacului;

**3. Gastrectomia totală** este indicată în:

- extensie tumorală;
- cancere difuze ;
- sarcoame gastrice;
- polipoza gastrică multiplă;
- cancerul de bont gastric.

Contraindicațiile tratamentului chirurgical sunt:

- carcinomatoza peritoneală difuză;
- prezența metastazelor multiple.

**B. Radioterapia**

Radioterapia este limitată în cancerul gastric, ţinându-se cont că adenocarcinomul este parţial radiorezistent, fiind necesare doze crescute, cu efecte negative pentru organele de vecinătate. Posibilităţile terapeutice radioterapice sunt:

- *radioterapia externă convenţională preoperatorie* şi la 3-4 săptămâni postoperator.
- *radioterapia intraoperatorie*, cu administrarea unei doze mari de radiaţii la nivelul câmpului operator
- *radioterapia paliativă* pentru formele hiperalgic şi în formele avansate, stenozante sau hemoragice.

**C. Chimioterapia**

Schemele utilizate actual în terapia cancerului gastric impun asocieri medicamentoase administrate preoperator, intraoperator, sau/şi postoperator. Alegerea schemei terapeutice se face în funcţie de stadializare, toleranţa pacientului şi forma histologică.

Citostaticele utilizate sunt: 5-Fluorouracil, Doxorubicină, Mitomicină C, Metotrexat, Leucovorin, Cisplatin şi Etoposide. În funcţie de asocierea acestora în cancerul gastric, s-au impus 5 protocoale de chimioterapie. Tratamentul citostatic poate fi administrat şi intraperitoneal perioperator (Mitomicină C în doză de 50 mg).

Asocierea citostaticelor în tratamentul polichimioterapic al cancerului gastric este redată în tab. 13.





*Tabelul 13*

**Protocoale chimioterapice recomandate în cancerul gastric**

*(după G. Ungureanu, Maria Covic, Terapeutica Medicală 2001)*

| | | |
|---|---|---|
| **1) FAM** | | |
| 5-FLUOROURACIL | 600 mg/m$^2$ | i.v., zilele 1, 8, 29, 36 |
| DOXORUBICINĂ | 30 mg/m$^2$ | i.v., zilele 1, 29 |
| MITOMICINĂ C | 10 mg/m$^2$ | i.v. ziua 1 |
| se repetă la fiecare 8 săpătmâni | | |
| **2) FAMTX** | | |
| METOTREXAT | 1500 mg/m$^2$ | ziua 1 următoarea |
| după 1 h FLOUROURACIL 100 mg/m$^2$ ziua 1 | | |
| LEUCOVORIN | 15 mg/m$^2$ | p.o. sau i.v. |
| la 24 h după METOTREXAT la fiecare 6 h x 8 administrări | | |
| DOXORUBICINĂ | 30 mg/m$^2$ | i.v., ziua 15 |
| se repetă la fiecare 4 săptămâni | | |
| **3) EAM** | | |
| ETOPOSIDE | 120 mg/m$^2$ | i.v., zilele 1, 2, 3 |
| DOXORUBICINĂ | 30 mg/m$^2$ | i.v. zilele 1 şi 7 |
| CISPLATIN | 40 mg/m$^2$ | i.v., zilele 2 şi 8 |
| se repetă la fiecare 4 săptămâni | | |

# CAPITOLUL 4

# BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Bolile inflamatorii intestinale idiopatice sunt reprezentate de **Boala Crohn** (BC) şi **Rectocolita Ulcero-Hemorgică** (RCUH). Aceste boli se caracterizează prin procese patologice şi epidemiologice comune, diferenţierea bazându-se pe criterii morfoclinice cu implicaţii terapeutice particulare.

Studiile epidimiologice evidenţiază o creştere a frecvenţei acestor boli, cu preponderenţă la femei, cu frecvenţă mai mare între 15 şi 25 de ani şi între 55 şi 65 de ani.

## ETIOPATOGENIE

**Factorii genetici**. Deşi etiologia RCUH şi a BC nu este cunoscută, observaţiile clinice şi epidemiologice evidenţiază rolul factorilor genetici în etiopatogenia acestor boli. În acest sens s-au stabilit o serie de gene şi familii de gene implicate în reglarea răspunsului imun, considerate ca gene de susceptibilitate pentru bolile inflamatorii intestinale. Acestea sunt:

- genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa a II-a situate pe cromozomul 6;
- genele pentru lanţul greu (cromozomul 14) şi uşor (cromozomul 2) al imunglobulinelor;
- genele reglatoare ale expresiei complementului (cromozomul 16,19),
- genele care codifică receptorul antigenic al celulelor T (cu localizare pe cromozomii 7,14);





- genele care codifică factorii imunodeterminaţi ca factorul de necroză tumorală (TNF), raportul dintre antagonistul receptorului interleukinei 1 şi interleukina 1.

Persoanele susceptibile la boli inflamatorii intestinale pot fi decelate cu ajutorul markerilor genetici subclinici: antigene HLA, anticorpii antineutrofilici citoplasmatici (AANC), creşterea permeabilităţii epiteliului intestinal.

**Factorii endoluminali** cu rol în declanşarea leziunilor inflamatorii intestinale.

*Factorii "trigger"* (factorii declanşatori ai leziunilor inflamatorii) sunt antigene microbiene şi alimentare care se localizează în lumenul intestinal.

Au fost formulate *trei ipoteze* etiopatogenice cu privire la factorii antigenici iniţiatori ai procesului inflamator intestinal.

**1.** Într-o *primă ipoteză* se consideră că antigenele iniţiatoare ale inflamaţiei intestinale sunt reprezentate de microorganisme patogene specifice.

Pentru Boala Crohn alergenii bacterieni implicaţi sunt M. paratuberculosis, Listeria monocytogenes, agentul etiologic al enterocolitei granulomatoase a rumegătoarelor, iar alergenii alimentari cauzali sunt proteinele din lapte şi drojdia de bere.

De asemenea au fost precizate antigene specifice virusului rujeolic şi L. monocytogenes.

**2.** *A doua ipoteză* privind etipatogenia bolilor inflamatorii intestinale sugerează un răspuns imunologic anormal, viguros şi prelungit ce se îndreaptă împotriva unor antigene luminale reprezentate de agenţi microbieni nepatogeni, sau antigene dietetice, obişnuite. Pot interveni în mecanismul patogenic bacterii anaerobe, componente bacteriene proinflamatorii şi antigene dietetice care activează sistemul imun şi intestinal, determinând leziuni acute şi creşterea permeabilităţii mucosale şi vasculare.

Conform acestei ipoteze, bolnavii cu boli inflamatorii intestinale se caracterizează printr-o susceptibilitate genetică în dezvoltarea unui răspuns imunologic intens la antigenele luminale ubicuitare.

Răspunsul inflamator cronic apare, în urma dezechilibrului creat de creşterea expresiei mediatorlor proinflamatori cu scăderea factorilor imunosupresori şi antiinflamatori, realizându-se o imunoreglare deficitară.

3. *A treia ipoteză* etiopatogenică în bolile inflamatorii intestinale este ipoteza autoimună. Aceasta consideră că pacientul prezintă un răspuns imunologic îndreptat împotriva unor antigene luminale specifice, microbiene sau din dietă, care se aseamănă cu unele proteine epiteliale. Ca urmare, răspunsul imunologic se direcţionează împotriva celulelor epiteliale intestinale care vor fi distruse fie prin citotoxicitate directă dependentă de anticorpi, fie prin citotoxicitate mediată celular (tab.14.).

*Tabelul 14*

**Agenţii etiologici şi mecanismele inflamaţiei intestinale cronice** *(după Gherasim, 2001)*

| |
|---|
| *1. Răspuns adecvat dar ineficient la agenţi patogeni specifici:* M. paratuberculosis, virusul rujeolic, L. monocytogenes (în BC). |
| *2. Răspuns anormal la moleculele luminale ubicuitare (bacterii şi antigene dietetice comune)* prin:<br>- alterarea barierei mucoase intestinale;<br>- creşterea genetic-determinată a permeabilităţii mucoasei (BC).<br>- alterarea structurii mucinelor;<br>- alterarea barierei epiteliale;<br>- anomalii ale imunoreglărilor intestinale cu răspuns inflamator cronic. |
| *3. Răspuns autoimun îndreptat împotriva unor autoantigene:*<br>- anomalii ale imunoreglării intestinale ce permit atacul imun asupra antigenelor self;<br>Argument: prezenţa anticorpilor anticolon (anti-P40) în RCUH. |





## MORFOPATOLOGIE

### *BOALA CROHN*

*Macroscopic,* leziunile din Boala Crohn sunt următoarele:
- ulceraţia aftoidă de 1-4 mm, rotundă bine delimitată, de culoare albicios-gălbuie şi mărginită de un halou hiperemic;
- ulcere profunde bine delimitate;
- ulcere liniare profunde;
- aspectul de "piatră de pavaj" realizat de ariile de mucoasă neulcerată limitate de existenţa leziunilor;
- leziunile au o localizare segmentară şi asimetrică;
- mucoasa dintre leziuni poate fi normală, hiperemiată sau edematoasă.

*Histologic,* Boala Crohn se caracterizează prin următoarele aspecte:

* infiltrat inflamator limfoplasmocitar cu colagenizare, interesând toate tunicile peretelui intestinal;
* în stadiile avansate se instalează fibroza transmurală cu instalarea unor stenoze strânse, non-distensibile;
* fisurile se dezvoltă din baza ulcerelor aftoide, se extind transmural, dar perforaţia este neobişnuită din cauza aderenţelor realizate între intestinul inflamat şi structurile adiacente;
* granulomul de tip sarcoid este leziunea caracteristică Bolii Crohn, fiind reprezentat de un agregat de celule epiteliale cu sau fără celule gigante multinucleate, fiind înconjurat de un inel periferic de limfocite;
* necroza axonală a nervilor autonomi este o leziune precoce caracteristică pentru Boala Crohn.

### *RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ*

*Macroscopic* leziunile evidenţiate endoscopic sunt următoarele:
- aspectul granular al mucoasei;
- ştergerea luciului mucoasei;
- edemul, hiperemia şi friabilitatea mucoasei;

- ulcerații superficiale, neregulate, mici, care fuzionează și cresc în dimensiuni odată cu progresia bolii;
- polipii inflamatori-pseudopolipii;
- exudatul muco-purulent și hemoragic;
- leziunile sunt continue, strict colonice; încep cu rectul și se întind până la valula ileo-cecală, existând o demarcație netă între mucoasa indemnă și cea inflamată.

*Histologic,* leziunile se localizează în mucoasă și submucoasă, fiind reprezentate în perioadele de acutizare de:

- infiltrat inflamator cu preponderența neutrofilelor;
- prezența neutrofilelor localizate între celulele ganglionare, sau în lumenul criptei glandulare (abcesul criptic); este leziunea caracteristică pentru RCUH;
- depleția de mucus, edemul, hiperemia și hemoragiile focale;
- ulcerațiile superficiale.

În perioada de remisiune, leziunile sunt următoarele:

- infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar mai puțin intens;
- anomalii de arhitectură epitelială (scăderea numărului de cripte glandulare, atrofia criptică, scurtarea și ramificarea acestora).

## BOALA CROHN

### TABLOU CLINIC

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie idiopatică complexă cu tablou clinic determinat de localizarea și extinderea leziunilor care pot interesa oricare teritoriu din tractusul gastro-intestinal.

După tipul de distribuție a manifestărilor inflamatorii se descriu următoarele localizări segmentare:

- localizarea în ileon și colon, cel mai frecvent pe cecо-ascendent (40%);
- localizarea exclusivă la nivelul intestinului subțire (30%);
- localizarea exclusivă la nivelul colonului (25%);





- localizarea perianală asociată de regulă cu localizările colonice (50%);
- localizarea în tractul digestiv superior: esofag, stomac, duoden (rară).

Extinderea leziunilor poate fi de 10-60 cm, intestinul transformându-se într-un tub rigid cu mucoasă ce poate prezenta ulcerații, fisuri, leziuni stenozante și abcese. Leziunile microscopice sunt dominate de inflamație granulomatoasă.

**Simptomele clinice** principale în Boala Crohn sunt diareea, durerea abdominală și scăderea ponderală. Debutul bolii este de obicei insidios cu durere abdominală și diaree intermitentă, care pot evolua cu luni sau ani înainte de stabilirea diagnosticului.

### *BOALA CROHN CU LOCALIZARE LA INTESTINUL SUBȚIRE*

➢ *Diareea,* este prezentă la toți bolnavii, având aspect diferit în funcție de localizarea anatomică.

- *În Boala Crohn cu localizare la nivelul intestinului subțire* diarea este caracterizată prin 5-6 scaune/zi semiconsistente, cu volum care tinde să depășească 600 ml/24 h.
- *Pacienții cu localizare colonică a bolii Crohn* și în special la cei cu interesare *rectală* scaunele au un volum mai redus dar se asociază cu tenesme și defecație imperioasă.
- *Pacienții cu afectarea ileonului terminal* sau care au suferit rezecții chirurgicale la nivelul acestui segment prezintă diaree apoasă, explozivă, consecință a malabsorbției sărurilor biliare, sau diaree severă cu steatoree prin malabsorbția lipidelor.
- *Stenozele* sau *fistulele intestinale* evoluează cu diaree, steatoree și sindrom de malabsorbție.

➢ *Durerea abdominală* este un simptom clinic prezent la aproximativ 75% dintre bolnavii cu localizare ileală a bolii Crohn și la aproximativ 55% dintre bolnavii cu localizare colonică.

Durerea se localizează în cadranul inferior drept, apare după masă, înainte de defecație, după care se ameliorează.

*Scăderea în greutate* este mai des întâlnită în formele ileale. Aceasta apare prin malabsorbție și diminuarea aportului alimentar, consecință a inapetenței, a durerii și a diareei.

### *BOALA CROHN CU LOCALIZARE COLONICĂ*

Boala Crohn localizată la colon se caracterizează prin diaree, rectoragii, durere abdominală, stare subfebrilă și eventual scădere ponderală.

Pot apare leziuni perianale sub forma fisurilor și abceselor sau alte manifestări cu localizare extraintestinală.

### *BOALA CROHN CU LOCALIZARE ESOFAGIANĂ*

Boala Crohn localizată la nivelul esofagului se caracterizează prin: posibilitatea instalării stenozei esofagiene cu disfagie, odinofagie și scădere ponderală.

### *BOALA CROHN CU LOCALIZARE GASTRICĂ SAU DUODENALĂ*

Această localizare a bolii Crohn se manifestă prin dureri epigastrice, ulcer-like, greață și vărsături (în formele stenozante).

*Simptomele generale* se instalează în perioadele de activitate inflamatorie intestinală, bolnavii prezentând alterarea stării generale, frison, febră, fatigabilitate.

La *examenul clinic obiectiv* se pot constata:

- semne generale de malabsorbție: denutriție, paloare, hipotrofie și hipotonie musculară, tetanie;
- ulcerații aftoide localizate pe mucoasa bucală, buze și limbă;
- la palparea abdomenului se constată durere abdominală determinată de inflamația intestinală, cordonul ileitic de consistență crescută sensibil la palpare, mase





abdominale palpabile datorită unor anse intestinale aglutinate prin inflamația transmurală, sau abcese abdominale;

- manifestări cutanate și perianale: abcese, fistule.

*Manifestările extraintestinale* specifice sunt reprezentate de eritem nodos, artrite, uveite etc.

### EXAMEN PARACLINIC

*Examenul radiologic cu dublu contrast* efectuat precoce decelează ulcerațiile aftoide, care ulterior cresc în dimensiuni, devin stelate sau liniare, profunde și determină împreună cu mucoasa normală dintre ulcerații, aspectul de "piatră de pavaj".

La aceste leziuni se adaugă îngroșarea și rigiditatea peretelui intestinal cu scurtarea acestuia. Se pot evidenția stenoze localizate la nivelul ileonului care alternează cu zone dilatate realizând "semnul sforii". În *jejunita segmentară* stenozele multiple crează aspectul de "șirag de cârnați". Se mai pot identifica pseudopolipi și traiecte fistuloase.

*Endoscopia digestivă inferioară cu biopsie de mucoasă intestinală* pune diagnosticul pozitiv, apreciază leziunile histologice, face diagnosticul diferențial în special cu RCUH, urmărește stenozele pentru riscul malignizării.

Leziunile endoscopice specifice Bolii Crohn au fost redate la examenul morfopatologic.

Colonoscopia se poate efectua și în scop *terapeutic*, realizându-se dilatarea pneumatică a stenozelor benigne.

*Tomografia computerizată și ultra sonografia* apreciază grosimea peretelui intestinal și prezența abceselor abdominale.

*Scintigrafia* cu leucocite marcate poate aprecia localizarea, extinderea și severitatea procesului inflamator (acumularea de neutrofile în țesutul inflamat).

*Explorările biologice* precizează sindromul inflamator cu creșterea VSH, proteinei C reactive, prezența sindromului anemic și a diselectrolitemiei.

*DIAGNOSTICUL BOLII CROHN* presupune:

- ✔ diagnosticul pozitiv;
- ✔ diagnosticul de localizare;
- ✔ precizarea puseului inflamator;
- ✔ diagnosticul diferențial;
- ✔ diagnosticul complicațiilor.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Precizarea diagnosticului pozitiv se face pe tabloul clinic ce însumează triada: diaree, durere abdominală, scădere ponderală asociat cu examenul radiologic și cu endoscopia digestivă inferioară.

În anul 1976, *National Cooperative Crohn's Disease Study Group* a precizat indicele de activitate al bolii Crohn (CDAI) în funcție de severitatea puseelor de activitate.

*Tabelul 15*

**Indicele de activitate al bolii Crohn (CDAI)**

*(după M. Grigorescu, 2001)*

| Nr. crt. | Variabila | Scor |
|---|---|---|
| 1. | Numărul scaunelor lichidiene/moi (zilnic, timp de 7 zile) | X2 |
| 2. | Durerea abdominală (0 absentă, 1 ușoară, 2 moderată, 3 severă) | X6 |
| 3. | Starea generală (0 bună, 4 sever alterată, 1, 2 și 3 intermediare | X6 |
| 4. | Numărul complicațiilor:<br>1. artrite<br>2. uveite<br>3. afectare cutanată (eritem nodos), sau mucoasă (stomatită aftoasă)<br>4. fisuri, fistule, abcese anale<br>5. febră (>37°C peste o săptămână) | X30 |





| | | |
|---|---|---|
| 5. | Utilizarea opiaceelor antidiareice (0 – nu, 1 – da) | X4 |
| 6. | Prezența maselor abdominale (0 absentă, 5 definită, 2 posibilă) | X10 |
| 7. | Hematocritul (diferența față de valorile standard, 47% la bărbați, 42% la femei) | X6 |
| 8. | Procentul deviației greutății corporale față de standard (+/-) | X1 |

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Un prim diagnostic diferențial trebuie făcut între BC și RCUH. Diagnosticul diferențial din punct de vedere histologic este redat în tab.16.

*Tabelul 16*

**Diagnosticul diferențial histologic între BC și RCUH**

*(după M. Grigorescu, 2001)*

| Trăsătura | RCUH | BC |
|---|---|---|
| Infiltrat inflamator acut (PMN) | +++ | +/++ |
| Infiltrat inflamator cronic | ++ | +++ |
| Caracter transmural | - | +++ |
| Agregate limfoide | -/+ | ++ |
| Granulom sarcoid | - | +++ |
| Criptita sau abcesul criptic | +++ | + |
| Distorsia criptică | +++ | -/+ |
| Depleția de mucus | +++ | + |
| Atrofia criptică | +++ | -/+ |
| Fisuri | - | +++ |
| Necroza axonală a n.autonomi | - | +++ |

Diagnosticul diferențial între BC și BCUH luându-se în considerație trăsăturile clinice, evolutive și endoscopice sunt redata în tab.17 și tab.18.

*Tabelul 17*

**Diagnosticul diferențial între BC și RCUH**
*(după M. Grigorescu, 2001)*

| Trăsătura | BC | RCUH |
|---|---|---|
| Durere abdominală | ++ | 0-+ |
| Febră | +-++ | 0-+ |
| Scădere ponderală | ++ | 0-+ |
| Rectoragii | 0-+ | ++ |
| Interesare perianală | ++ | 0 |
| Asimetria leziunilor | ++ | 0 |
| Interesare continuă | 0-+ | ++ |
| Interesare rectală | 1+ | ++ |
| Interesarea intestinului subțire | ++ | 0 |
| Abcese | ++ | 0 |
| Fistule | ++ | 0 |
| Stenoze | ++ | 0-+ |
| Fisuri | ++ | 0 |
| Aspect de "piatră de pavaj" | ++ | 0 |
| Eroziuni mucoase | 0-+ | ++ |
| Atrofie glandulară | 0-+ | ++ |
| Granulom | ++ | 0 |
| Transmuralitatea inflamației | ++ | 0 |
| Abces criptal | 0-+ | ++ |

\+ caracterizează bolile inflamatorii intestinale idiopatice, dar nu sunt nici proeminente, nici distinctive pentru una sau alta dintre entități
++ trăsături proeminente sau distinctive
0 nu caracterizează BC sau RCUH





*Tabelul 18*

**Diagnosticul diferențial endoscopic între BC și RCUH**
*(după M. Grigorescu, 2001)*

| Trăsătura | BC | RCUH |
|---|---|---|
| Distribuția topografică | orice segment al tractului gastro-intestinal | strict colonică |
| Leziuni proximale distale | adeseori | nu sunt prezente |
| Interesare rectală | 50% | obligatorie |
| Leziuni "pe sărite" | caracteristice | nu sunt prezente |
| Leziuni "simetrice" | rareori | frecvente |
| Leziuni continue | rareori | caracteristice |
| Ulcerații liniare | caracteristice | nu sunt prezente |
| Ulcerații aftoide | caracteristice | rareori |
| Ulcerații | rareori | caracteristice |
| Fisuri | caracteristice | nu sunt prezente |
| Mucoasa normală între leziuni | caracteristice | nu sunt prezente |
| Aspect de "piatră de pavaj" | caracteristice | nu sunt prezente |
| Ingroșarea peretelui (prin inflamație transmurală și fibroză) | frecvent întâlnite | nu sunt prezente |
| Fistule | caracteristice | nu sunt prezente |
| Stenoze | caracteristice | scurte, largi, reversibile |

Bolile inflamatorii intestinale trebuie diferențiate și de următoarele afecțiuni:

- În *Ileita acută* cu Yersinia, examenul coprobacteriologic precizează diagnosticul, boala evoluând favorabil sub tratament cu antibiotice.

✔ *Colitele infecţioase* cu Shigella, Escherichia coli, Giardia, Entamoeba hystolitica produc manifestări clinice asemănătoare cu bolile inflamatorii intestinale la debut, dar coproculturile şi testele serologice precizează diagnosticul.

✔ *Tuberculoza intestinală* este stabilită prin examenul histologic existând în contextul tuberculozei pulmonare.

✔ *Apendicita acută* - BC la debut poate fi diferenţiată rareori de apendicita acută, diagnosticul punându-se intraoperator.

✔ În *Limfomul intestinal* examenul histologic precizează diagnosticul.

✔ *Colita ischemică* poate apare la vârstnici cu boli cardio-vasculare având o evoluţie spontan favorabilă în câteva săptămâni.

✔ În *Colita colagenică şi limfocitară* diagnosticul diferenţial se face cu ajutorul examenului histologic.

✔ *Sindromul Behçet* se caracterizează prin ulceraţii aftoide în regiunea ileocecală şi infiltrat limfocitar asociate cu ulcere orale şi genitale.

✔ *BC* la vârstnici trebuie diferenţiată şi de *diverticulită* care evoluează acut cu durere abdominală, febră, diaree şi rectoragii.

✔ *Colonul iritabil* trebuie diferenţiat de BC cu localizare intestinală.

## COMPLICAŢII

‣ *Abcesele* apar prin extinderea fisurilor din peretele intestinal în ţesuturile extraintestinale, putând fi localizate în mezenter, între anse şi peritoneul parietal, retroperitoneal sau perianal, în ficat sau splină.

*Clinic* se manifestă prin durere şi febră, biologic se constată sindrom inflamator, ultrasonografia, CT şi scintigrafia cu Ga precizând diagnosticul.





*Tratamentul* constă în administrarea de antibiotice cu spectru larg şi rezecţia intestinului inflamat.

‣ *Fistulele* sunt entero-enterale, entero-cutanate, entero-vezicale sau entero-vaginale, dezvoltându-se în zonele de maximă presiune situate proximal de stenozele intestinale.

‣ *Stenozele de tip obstructiv* complică BC localizată în intestinul subţire, evoluând cu fenomene subocluzive. În acest context se impune diagnosticul diferenţial cu stenozele maligne.

‣ *Fisurile şi hemoroizii* se asociază colitei Crohn.

‣ *Fistulele şi abcesele perianale sau perirectale* sunt diagnosticate prin examen clinic, anuscopie, rectoscopie şi TC.

‣ *Cancerul colorectal*. Riscul dezvoltării cancerului colorectal creşte cu intervalul de timp de la precizarea diagnosticului (8-10 ani), cu extinderea leziunilor, fiind mai mare cu cât debutul BC este la vârstă mai tânără (sub 30 de ani).

‣ *Complicaţiile extraintestinale* se asociază mai frecvent cu RCUH şi cu colita Crohn, fiind mai rar întâlnite în BC cu localizarea în intestinul subţite.

‣ *Artrita migratorie* cu prinderea articulaţiilor mari periferice evoluează concomitent cu puseele inflamatorii intestinale, lăsând rareori sechele.

‣ *Sacroileita şi spondilita anchilozantă*. Spondilita anchilozantă este mai frecent asociată cu colita Crohn, iar sacroileita se asociază cu RCUH.

‣ *Complicaţiile cutanate*. Eritemul nodos se asociază colitei Crohn în perioada de acutizare a inflamaţiei intestinale.

‣ *Complicaţiile oculare* sunt iritele şi episcleritele.

*Artrita, irita* şi *eritemul nodos* constituie triada cea mai frecventă de manifestări extraintestinale în bolile inflamtorii idiopatice.

‣ *Complicaţiile hepatobiliare* sunt steatoza hepatică, pericolangita, colangita sclerozantă primitivă şi colangiocarcinomul.

‣ *Litiaza renală oxalică* este o complicaţie a BC cu localizare ileală.

▸ *Amiloidoza renală* poate complica BC, având o evoluţie severă.

▸ *Fistulele entero-urinare* determină infecţii urinare trenante.

▸ *Extensia retroperitoneală a inflamaţiei transmurale intestinale* cu *ureterohidronefroză* (în ileocolita Crohn).

## RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ (COLITĂ ULCEROASĂ)

Definiţie: Rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH) este o boală cronică inflamatorie cronică intestinală care interesează continuu şi superficial rectul, prezentând extensie proximală.

### TABLOU CLINIC

RCUH debutează la pacienţi tineri cu vârste între 20 şi 40 de ani şi se caracterizează prin apariţia de *1-5 scaune diareice, cu sânge şi mucus* ce se instalează mai ales dimineaţa. Acestea se însoţesc de *tenesme,* dureri abdominale difuze şi balonări.

*Examenul clinic obiectiv* evidenţiază o sensibilitate dureroasă la palparea cadrului colic, în special în flacul stâng. La aceste simptome se asociază şi semnele şi simptomele unui sindrom anemic. Când scaunele sunt frecvente şi anume peste 10/zi, la sânge şi mucus se adaugă şi *puroiul*, RCUH îmbracă o formă severă cu febră, deshidratare, tahicardie şi hipotensiune arterială.

Formele severe se caracterizează prin scădere ponderală şi alterarea stării generale.

### EXAMEN PARACLINIC

**1. Examenul de sânge** prezintă următoarele modificări:

- VSH accelerată; proteina C reactivă crescută;
- Fibrinogen crescut;
- Leucocitoză cu neutrofile;
- Hiperalbuminemie cu hiper-α1 şi α2-globulinemie;





- Hematocrit scăzut; hemoglobină scăzută;
- Hiposideremie;
- Trombocitoza peste 600.000/mm$^3$ reprezintă un semn de activitate crescută.;
- pANCA (perinuclear antineutrofil cytoplasmatic antibody) este prezent în 83% dintre cazuri cu RCUH şi doar în 15,25% dintre cazuri cu Boala Crohn, reprezentând astfel un criteriu de diagnostic diferenţial între cele două afecţiuni inflamatorii intestinale.

**2. Rectosigmoidoscopia şi colonoscopia**

Sunt esenţiale pentru confirmarea diagnosticului. Modificările mucoasei rectale sunt diferite în funcţie de faza evolutivă a RCUH.

↳ *forma gravă* se caracterizează printr-o mucoasă edemaţiată uniform, congestionată şi friabilă, astfel încât sângerează uşor la contactul cu endoscopul. La aceste modificări se adaugă ulceraţiile, hemoragiile şi o secreţie abundentă muco-purulentă cu microabcese criptice. În evoluţie se instalează atrofia mucoasei şi apoi apariţia de pseudopolipi;

↳ *forma uşoară* se caracterizează prin edemul, congestia şi friabilitatea mucoasei la care se asociază şi ulceraţiile superficiale.

În RCUH faza de alcamie – leziunile sunt difuze, mucoasa are un aspect granular şi este friabilă

**3. Biopsia de mucoasă rectală şi examenul histopatologic** efectuate în faza activă relevă hipervascularizaţia corionului, infiltrate limfo-plasmocitare şi microabcese.

**4. Examenul radiologic**

↳ *Clisma baritată* poate evidenţia modificări de calibru, pseudopolipi, dispariţia haustrelor datorită congestiei mucoasei, prezenţa spiculilor daţi de ulceraţiile mucoasei şi aspectul de tub rigid în cazul unei evoluţii de lungă durată.

↳ *radiografia abdominală pe gol* este recomandată atunci când se ridică suspiciunea de perforaţie sau de megacolon toxic.

**5. Ecografia** poate evidenţia subţierea peretelui intestinal, pierderea haustrelor şi extensia leziunilor.

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe tabloul clinic caracterizat prin scaune diareice cu mucus, sânge şi puroi la care se asociază rectoscopia care evidenţiază modificările de mucoasă rectală cu friabilitatea acesteia la atingerea cu rectoscopul.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

(Vezi diagnosticul diferenţial al bolii CROHN)

## COMPLICAŢII

*Complicaţiile* RCUH sunt următoarele:

↳ complicaţii hepato-colecistice:
- hepatita cronică, steatoza hepatică
- pericolangita
- colangita sclerozantă primitivă
- litiaza biliară

↳ complicaţii pancreatice:
- pancreatita acută recurentă
- pancreatita idiopatică

↳ complicaţii sanguine:
- anemii feriprive
- anemii hemolitice
- tulburări ale coagulabilităţii cu tromboembolii

↳ complicaţii cutanate:
- eritem nodos
- hiperkeratoză

↳ complicaţii bucale:





- stomatită aftoasă

↳ complicaţii articulare:
- spondilită ankilopoietică

↳ complicaţii oculare:
- conjunctivite
- iridociclite

## TRATAMENTUL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE

Obiectivele tratamentului medical sunt următoarele:

- Combaterea leziunilor inflamatorii intestinale.
- Ameliorarea simptomatologiei clinice şi obţinerea remisiunii.
- Corecţia pierderilor nutriţionale cu menţinerea unei stări de nutriţie adecvată.
- Prevenirea complicaţiilor şi a recidivelor.

### *REGIMUL IGIENO-DIETETIC*

În formele acute se recomandă repausul la pat, sedative şi psihoterapie.

*Dieta* va fi fracţionată în prânzuri mici, va fi hipercalorică (2500-3000 cal./zi), săracă în reziduuri fibroase şi bogată în proteine (2 g Kcorp/zi, cca. 120 g/zi) şi grăsimi emulsionate.

*Alimentele recomandate* sunt următoarele: supe mucilaginoase, orezul fiert, budinci, pâinea albă, carne fiartă de animal tânăr, preparată sub formă de supe, rasol, grătar, peşte slab, brânză de vaci, telemea, spaghete, ouă fierte moi, zahăr, gelatine, jeleuri. Laptele proaspăt va fi recomandat numai la pacienţii fără intoleranţă la lactoză. La ceilalţi bolnavi se pot recomanda preparate fără lactoză de tip Linda-lac. *Dieta concentrată a astronauţilor administrată timp de 40-50 de zile a ameliorat fenomenele inflamatorii în rectocolita ulcero-hemoragică (G. Ungureanu, Maria Covic, Terapeutică medicală, 2000).*

*Alimentele interzise* sunt condimentele iritante (piper, muştar), fructele, legumele şi verdeţurile crude, bogate în celuloză, alimentele care fermentează (varza, ţelina, gulii), grăsimile animale, alimentele şi băuturile acide, sau prea reci, sucurile de fructe.

În situaţia în care există o intoleranţă digestivă absolută se recomandă perfuzii cu glucoză, aminoacizi, vitamine hidrosolubile.

Pentru inflamaţiile localizate la colonul distal se recomandă alimente cu celuloză fină, pasate în prealabil, de tipul morcovilor, dovleceilor, merelor rase, merelor coapte, sfeclă fiartă. Acestea au rolul de a evita stagnarea cecală a reziduurilor. Se va evita medicaţia antidiareică întrucât aceasta poate precipita dilataţia acută de colon (megacolonul toxic).

### *1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATOR*

•*Preparatele de acid 5-aminosalicilic* (5-ASA). Medicamentele care conţin 5-ASA se clasifică în preparate sulfatate (SALAZOPIRINĂ) şi preparate nonsulfatate (MESALAZINĂ, OLSALAZINĂ, BALSALAZINĂ).

•*5-ASA* reprezintă agentul terapeutic activ din molecula de Salazopirină, rămâne în lumenul intestinului exercitându-şi efectul terapeutic, după care se elimină în fecale. Aminosalicilaţii inhibă ciclooxigenaza, 5-lipooxigenaza, sinteza leucotrienei B4 ($LTB_4$), tromboxanul A2 (TxA2) şi prostaglandinele.

•*Efectul antiinflamator* se realizează şi prin activitatea de "scavenger" asupra radicalilor liber de oxigen (ROL), scade producerea radicalilor liberi de oxigen şi "mătură" radicalii liberi, inhibarea chemotactismului neutrofilelor şi macrofagelor.

•*Efectul imunologic* se manifestă prin inhibarea secreţiei de IgA, IgG şi IgM şi prin acţiunea asupra producerii citokinelor:





*Tabelul 19*

**Mecanismele de acţiune ale 5-ASA**
*(după Gherasim, 2002)*

| Mecanism | Acţiune |
|---|---|
| Eicosanoizi | |
| Blochează: | |
| Ciclooxigenaza | - scăderea prostaglandinelor |
| Degradarea prostaglandinelor | - creşterea prostaglandinelor |
| Lipooxigenaza | - scăderea LT $B_4$ |
| Sinteza tromboxanilor | - scăderea tromboxanului $A_2$ |
| Sinteza factorului de agregare plachetară | - scăderea FAP |
| Neutrofile | |
| Blochează: | |
| Receptorii f-MLP | - scăderea activării macrofagelor |
| Citokine | |
| Scad: | |
| Eliberarea IL-1 | - micşorează activarea $Th_1$ şi B |
| Legarea TNF-alfa | - scade adeziunea celulară |
| Legarea IFN-alfa | - împiedică etalarea antigenului HLA-DR |
| Imunoglobulinele | |
| Scad: | |
| Sinteza de IgG, IgA, IgM | - scad reacţiile citotoxice anticorp-mediate |
| Radicali liberi | |
| Scad producerea radicalilor liberi de $O_2$ | |
| "Mătură"radicalii liberi | - reducerea inflamaţiei |

- TNF-α (factorul de necroză tumorală)
- IFN-α (interferonul α)
- LTB4 (leucotriena B4)

**SALAZOPIRINA** se administrează în doză de 4-6 g/24 de ore ca tratament de atac, în formele grave putându-se ajunge la 10-12 g/zi. Se începe cu 500 mg/zi în ziua I şi se creşte apoi cu 1 g/zi. În principiu doza de atac este de 1 g/15 kg corp/zi.

Doza de întreţinere este de 1-2 g/zi timp de 2-4 ani pentru a se preveni recidivele.

Efectele secundare sunt de obicei reversibile şi constau în greaţă, vărsături, anorexie, anemie cu corpi Heinz, leucopenie până la agranulocitoză, reacţii alergice (erupţii cutanate, dermatite etc.).

**OLSALAZINA (DIPENTUM)** se recomandă în caz de reacţii adverse la Salazopirină.

S-a precizat că 1,5 g de Olsalazină sunt echivalente cu 3 g de Salazopirină.

**MESALAZINA** are ca doză de atac este de 3,2-4,8 g/zi, găsindu-se sub formă de capsule cu eliberare lentă, rezistente la pH-ul acid gastric, supozitoare şi soluţii pentru clisme.

**ACID 4-AMINOSALICILIC** este de fapt acidul paraaminosalicilic folosit în tratamentul tuberculozei. Se găseşte sub formă de preparate orale şi preparate topice locale pentru clismă. Doza este de 4 g/zi.

### *2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS CU ANTIBIOTICE CU SPECTRU LARG DE ACŢIUNE*

Tratamentul cu antibiotice este recomandat în boala Crohn cu complicaţii supurative, precum şi pentru tratamentul sindromului de populare bacteriană care apare în stenozele şi segmentele intestinale excluse din tranzit prin bypass chirurgical

**CIPROFLOXACINA** este eficientă în tratamentul Bolii Crohn în perioada de activitate precum şi în tratamentul





fistulelor, fiind administrată în doză de 500 mg x 2/zi, fie singură, fie în asociere cu Metronidazolul (Grigorescu, 2001).

**METRONIDAZOLUL** este chimioterapicul cel mai utilizat în Boala Crohn perianală şi în colita Crohn. Doza de administrare este de 10 mg/kg corp/zi.

### *3. TRATAMENTUL CU CORTICOIZI*

Corticoizii au acţiune imunologică şi antiinflamatorie, totodată favorizând absorbţia apei şi sodiului.

*Tabelul 20*

**Rolul antiinflamator al corticosteroizilor**
*(după Gherasim, 2002)*

| |
|---|
| **Macrofage-monocite**<br>- scade migrarea monocitelor în ţesutul inflamat<br>- scade răspunsul la factorii chemotactici<br>- diminuează producerea IL-1<br>- diminuează puterea de fagocitoză şi distrugere a germenilor |
| **Limfocite**<br>- inhibă activarea precursorilor limfocitelor T şi IL-1<br>- scad producerea IL-2 |
| **Neutrofile**<br>- diminuează marginaţia leucocitelor în cadrul migrării lor în ţesutul inflamat |
| **Mediatori solubili**<br>- creşte producerea lipomodulinei care inhibă fosfolipaza $A_2$ şi diminuă sinteza acidului arahidonic<br>- diminuă sinteza prostaglandinelor şi leucotrienelor $B_4$ |

*Corticoizii* se clasifică în:

- corticoizi cu acţiune sistemică
- corticoizi cu acţiune nonsistemică locală.

*Corticoizi cu acțiune sistemică*

Preparatele orale sunt PREDNISONUL și PREDNISOLONUL. Se administrează în doză de 40-60 mg/zi (1 mg/kg corp/zi), recomandându-se în perioadele de activitate majoră sau severă. Durata de administrare este de 2-3 săptămâni, cu scăderea progresivă a dozei, cu 5 mg la fiecare 6- 7 zile.

În formele fulminante se pot administra preparate de cortizon parenteral, pe durată scurtă, până la ameliorarea stării generale. Acestea sunt Hemisuccinatul de hidrocortizon (200-300 mg/zi i.v.) și ACTH-ul, 25 mg solvite în 250 ml soluție glucozată x 2/zi timp de 7-10 zile în perfuzie i.v. lentă timp de 8 ore. Se poate administra și în doză de 75-100 mg/zi i.m.

*Coriticoizi cu acțiune nonsistemică (locală).*

Corticoizii locali au aceeași acțiune cu corticoizii administrați per os sau i.v., dar sunt lipsiți de reacțiile adverse și au o puternică acțiune antiinflamatorie. Aceste preparate sunt:

- PIXOCORTOL PIVALAT;
- FLUTICOSON PROPIONAT, 250 mg/100 ml x 2/zi;
- BECLOMETASON DIPROPIONAT BUDESONIDE, 2 mg/100 m în clismă;
- HIDROCORTIZONUL, PREDNISONUL-21 FOSFAT și BETAMETOSONUL se absorb semnificativ și dau reacții adverse.

### *4. TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE IMUNOSUPRESIVE*

*Imunosupresivele* sunt indicate în bolile inflamatorii intestinale datorită acțiunii de blocare a proliferării limfocitelor și a activării lor. Acestea sunt:

- AZATIOPRINA (IMURAN) în doză de 1-1,5 g/zi;
- CICLOSPORINA în doză de 5-7,5 mg/kcorp/zi, oral, parental sau în clisme;
- FK-500-TACROLIMUS.





Imunosupresivele sunt indicate la pacieții care nu răspund la tratamentul cu Salazopirină și corticoizi, sau la cei cu reacții adverse majore la corticosteroizi.

### *5. TRATAMENTUL CU INHIBITORI AI EICOSANOIDELOR* sunt:

♦ OMEGA 3 ACIZII GRAȘI (preparat comercial Max EPA). Se găsesc în untura de pește.

♦ INHIBITORI ai 5'-LIPOOXIGENAZEI: ZILEUTON (Abbott) în doză de 800 mg x 2/zi.

### *6. TRATAMENTUL CU ACIZI GRAȘI CU LANȚ SCURT*

ACIDUL BUTIRIC în concentrație de 100 mmol/l se administrează în clisme care determină ameliorarea stării de nutriție a colonocitelor și împiedică pătrunderea alergenilor microbieni din lumen.

### *7. TRATAMENTUL CU MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE* sunt:

- ETAMBUTOL 20 mg/kcorp/zi;
- RIFABUTIN 5 mg/kcorp/zi;

Se pot administra 6-12 luni, dar rezultatele au fost neconcludente.

### *8. TRATAMENTUL IMUNOMODULATOR*

Imunomodulatoarele sunt recomandate în formele clinice care nu răspund la tratamentul cu derivați salicilici, sau la corticoizi. Aceștia sunt:

✧ antagoniștii receptorilor IL-1;
✧ anticorpii anti factor de necroză tumorală-α;
✧ interferon-α;
✧ anticorpii anti CD 4;
✧ afereza celulelor T

## STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN BOALA CROHN

*TRATAMENTUL FORMELOR SEVERE FULMINANTE DE BC*

***Măsuri generale:***

- spitalizare – consult chirugical - pentru simptome ce sugerează ocluzia intestinală, abcese abdominale etc;
- tratament igieno-dietetic adecvat;
- nutriție parenterală totală timp de 5-7 zile, la pacienții care nu tolerează alimentația orală;
- tratament de substituire cu fier, calciu, magneziu și vitamine.

***Tratament medicamentos:***

- **CORTICOSTEROIZI** cu administrare parenterală, în doze echivalente cu 40-60 mg PREDNISON în 24 ore, în prima săptămână, divizate, sau în perfuzie continuă
- **PREDNISOLON** 60 mg per oral în săptămâna următoare.

Dacă răspunsul este pozitiv se scade progresiv doza până se ajunge la un tratament de întreținere cu 10 mg Prednisolon timp de 6 luni. *Pentru masele tumorale abdominale se recomandă antibiotice cu spectru larg.*

***Tratamentul chirurgical***

Dacă răspunsul nu este pozitiv la nutriția parenterală și corticoizi administrați i.v. se pune problema *tratamentului chirurgical.*

***TRATAMENTUL FORMELOR BLÂND-MODERATE*** cu localizare ileală, ileocolică și colită Crohn. Tratamentul acestor forme constă în preparate orale de ACID 5-AMINOSALICILIC (5-ASA) 3,2-4,8 g/24 h, sau Salazopirină 3-6 g/24 h în doze divizate, administrate la 6-8 ore.





Dacă există intoleranță la preparate de 5-ASA se poate administra Metronidazol în doză de 10-20 mg/kcorp.

***TRATAMENTUL FORMELOR MODERAT-SEVERE DE ACTIVITATE***

Tratamentul formelor moderat-severe de activitate constă în administrarea de Prednisolon 40-60 mg/zi per oral sau parenteral până la ameliorarea simptomelor clinice (aproximativ 1-4 săptămâni), după care se scade progresiv doza, ajungându-se la tratamentul de întreținere de 10 mg/zi timp de 6 luni.

Dacă pacienții nu răspund pozitiv la acest tratament se poate administra **INFLIXIMAB 5** mg/kcorp, 3 infuzii succesive la 0,2 și 6 săptămâni.

În caz de recidivă la întreruperea medicației se va administra Prednisolon asociat cu **Azatioprină** 1 mg/kcorp/zi.

Pentru abcese și fistule se va administra **antibioterapie** asociată eventual cu **drenaj percutan** sau **chirughical**.

***TRATAMENTUL DE ÎNTREȚINERE***

După obținerea remisiunii se recomandă tratamentul de întreținere cu *Mesalazină* sau *Azatioprină*

## STRATEGIA TERAPEUTICĂ ÎN RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Tratamentul RCUH se recomandă în funcție de extinderea leziunilor.

⇒ *Pentru RCUH extinsă în pusee blând-moderate de activitate* se administrează tratament cu **Salazopirină** sau **5-ASA**, în doză de atac timp de 3-4 săptămâni. Dacă răspunsul la tratament este negativ se va administra **Prednisolon** 1 mg/kcorp/zi, doză care se va reduce progresiv după obținerea remisiunii, concomitent cu introducerea Salazopirinei în doză de întreținere.

⇒ *Pentru RCUH extinsă în formă severă fulminantă* se recomandă spitalizare, cu repaus la pat, hidratare, corecţii electrolitice şi nutriţionale şi corticoterapie administrată parenteral şi anume **Prednisolon** 60-80 mg/zi, se vor administra *tranfuzii* în caz de anemie cu Hb < 6 g/dl şi *antibiotice cu spectru larg* administrate parental în caz de infecţii severe: *ampicilină, cefalosporine, aminoglicozide.*

Dacă evoluţia este favorabilă se va trece la Prednisolon per os cu scăderea progresivă a dozei după obţinerea remisiunii şi înlocuirea cu **Salazopirină** în doze de întreţinere.

⇒ *Pentru Proctită şi Proctosigmoidită* se recomandă tratamentul local cu corticosteroizi în microclisme (*CORTENEMA*) sau "foam" intrarectal (cortifoam, colofoam) 1 g/zi, seara la culcare, 2-3 săptămâni.

O altă posibilitate terapeutică este 5-ASA în supozitoare, **Mesalazină** supozitoare, 500 mg x 2/zi.

Dacă răspunsul este favorabil tratamentul cu microclisme sau supozitoare poate fi continuat la 2 zile timp de alte 2-3 săptămâni.

Se mai poate recomanda tratament oral cu **Salazopirină** 3-4 g/zi, sau 5-ASA, 2,4-4,8 g/zi.

Dacă nu se obţine răspunsul favorabil se poate trece la tratamentul cu Prednison 30-40 mg/zi, per os.

În formele refractare se poate administra 6-*MERCAPTOPURINĂ* sau *CICLOSPORINĂ* per os şi în microclisme.

⇒ *Pentru formele refractare de RCUH* dacă nu se obţine un răspuns favorabil la corpticoterapie, sau dacă s-a instalat corticodependenţa se recomandă tratament cu imunosupresoare: *6-MERCAPTOPURINĂ, AZATIOPRINĂ,* sau *CICLOSPORINĂ* A, timp de 1-3 ani.

*COLECTOMIA CURATIVĂ* este recomandată pacienţilor non-responsivi, luându-se în consideraţie şi riscul pentru cancer colorectal suprapus RCUH.





⇒ *Tratamentul de întreţinere în RCUH* se face cu *Salazopirină* în doză de 1,5-2 g/zi şi este recomandat toată viaţa.

⇒ *Indicaţiile tratamentului chirurgical* sunt prezentate în tab.21.

*Tabelul 21*

**Indicaţiile tratamentului chirugical în bolile inflamatorii intestinale** *(după Gherasim, 2001)*

| Specificare | RCUH | BC |
|---|---|---|
| Proporţia intervenţiilor chirurgicale | 20-25% din formele extinse | 60% din pacienţi în 10 ani de la diagnostic |
| Scop | Curativ | Ameliorarea simptomelor<br>Tratamentul complicaţiilor |
| Principii | Proctocolectomia totală pentru prevenirea rebound-ului de activitate în segmentul restant şi pentru profilaxia malignizării. | Intervenţii conservatoare în ideea recidivelor şi rezecţiilor adiţionale |
| Tip intervenţie | Proctocolectomia totală cu ileonoanastomoză şi pungă ileală. | Rezecţii segmentare<br>Tratamentul specific al complicaţiilor (abcese, fistule) |
| Indicaţii de urgenţă | Megacolon toxic<br>Perforaţie<br>Colita fulminantă<br>Hemoragia digestivă severă<br>Complicaţii septice | Ocluzie intestinală<br>Complicaţii septice (abcese, fistule)<br>Megacolon toxic<br>Perforaţia<br>Hemoragia digestivă severă |
| Indicaţii elective | Forme nonresponsive<br>Corticodependenţă<br>Forme cronice continui<br>Profilaxia malignizării (pancolite cu evoluţie de peste 10 ani)<br>Manifestări extraintestinale (uveite, artrite, pioderma) | Forme nonresponsive (eşecul terapiei medicale)<br>Corticodependenţă<br>Manifestări extraintestinale (uveite, artrite, pioderma) |

# CAPITOLUL 5

# CANCERUL COLORECTAL

*Definiţie:* Cancerul colorectal defineşte tumorile maligne care au ca origine mucoasa colonului.

*Cancerul colonic* este cel identificat la mai mult de 15 cm de marginea anală la rectosigmoidoscopie, sau deasupra vertebrei 3 sacrate; *cancerul rectal* este cel situat sub acest nivel.

## EPIDEMIOLOGIE

Cancerul colo-rectal (CCR) reprezintă a patra localizare a cancerului în lume şi a treia în Statele Unite ale Americii; este a doua cauză de mortalitate prin cancer în ţările dezvoltate. În România, incidenţa cancerului colo-rectal a crescut îngrijorător în ultima decadă, fiind o tendinţă de a depăşi localizarea gastrică, care era tipul de malignitate digestivă predominant în ţara noastră. Peste 90% din cazuri apare la vârste de peste 50 ani, vârsta medie a diagnosticului fiind 70 ani. Este mai frecvent la bărbaţi (în special localizarea rectală). Studiile epidemiologice largi efectuate în ultimele decade în lume au demonstrat că CCR poate fi considerat o boală indusă predominant de factorii de mediu, dar în care factorii genetici joacă un rol important, cel puţin într-un subset de bolnavi.

Factorii epidemiologici consideraţi a avea un rol în producerea CCR sunt: dietă de tip occidental, bogată în grăsimi animale, carne şi săracă în legume şi fructe (se pare că nu orice consum de fibre este protectiv, cele provenind din cereale neavând acest efect). Efortul fizic moderat pare a avea un efect protectiv. Obezitatea nu s-a dovedit să fie fără dubiu un factor de





risc pentru CCR, deşi este asociată cu adenoamele colonice. O relaţie negativă cu cancerul de colon a fost descrisă cu tratamentul de substituţie hormonală postmenopauză, cu vitamina D, calciu, aspirina şi consumul de vegetale.

## ETIOPATOGENIE

### Elemente generale de carcinogeneză în CCR

Cancerul recto-colic este *rezultatul interacţiunii dintre mediu şi genomul celulei epiteliale colonice*, interacţiune care se desfăşoară inevitabil pe tot parcursul vieţii, fiind un proces constant cumulativ. Celulele epiteliului colonic sunt dinamice, se află într-un proces neîntrerupt de proliferare. Acţiunea factorilor de mediu asupra genomului epiteliului colonic se desfăşoară în etape succesive. Nu orice mutaţie apărută va fi „utilă" pentru carcinogeneză; o mare parte din mutaţii sunt letale, celulele nesupravieţuind. Orice mutaţie care îi dă celulei un avantaj asupra celorlalte se prezervează. Dacă se acumulează mai multe mutaţii „utile", la un moment dat apare un proces neînţeles pe deplin la nivelul nucleilor ce determină aşa numita „instabilitate genomică", ceea ce înseamnă apariţia unor clone celulare care pot prezenta mutaţii genetice fără expunere la factori de mediu şi care dau naştere la celule capabile de invazie şi metastazare. Procesul de carcinogeneză colonică se desfăşoară pe mai mulţi ani, riscul crescând cu timpul de expunere, mai exact cu vârsta, fiind recunoscut faptul că la populaţia generală, fără riscuri suplimentare pentru boală, cancerul recto-colic este o ameninţare în continuă creştere după 50 ani.

*Carcinogeneza colonică*, proces recunoscut a fi secvenţial, se datorează mutaţiilor la mai mulţi loci situaţi pe gene, care reglează creşterea (proliferarea sau moartea celulară). Se recunosc mutaţii ce apar la o categorie de gene numite „caretaker", a căror defecţiune va determina instabilitatea genetică şi la nivelul altora numite „gatekeeper", a căror mutaţie

va determina apariţia fenotipului neoplazic. Mutaţiile se acumulează succesiv, clinic determinând apariţia adenomului apoi, odată cu completarea secvenţelor alterărilor genetice, apariţia adenocarcinomului.

Modelul de studiu al carcinogenezei colonice la oameni a fost oferit de natură prin existenţa sindroamelor *polipozelor familiale* şi a celor de *cancer colonic ereditar non-polipozic (HNPCC) Lynch.* A fost identificată gena responsabilă de apariţia polipilor adenomatoşi de mici dimensiuni la vârste tinere în polipozele familiale-gena APC- considerată „gatekeeper" pentru adenom. Existenţa defectului acestei gene nu înseamnă însă şi creşterea în dimensiuni a acestora; pentru aceasta alte mutaţii sunt necesare la nivelul genelor K-ras, frecvent la nivelul codonilor 13,61. Cu aceste defecte, un polip creşte la dimensiuni mari, chiar de 6 cm, fără să se transforme malign. Defecte ale genei p-53-considerate "gatekeeper" pentru cancerul recto-colic facilitează apariţia transformării maligne. Gena p-53 este larg răspândită în natură, ea având ca rol primordial împiedicarea multiplicării celulelor cu defecte ale ADN-ului, fie reparând defectul, fie iniţiind apoptoza. Defecte ale p53 sunt identificate în multe tumori maligne. S-a demonstrat existenţa unor niveluri mari ale proteinei p53 în polipii de mari dimensiuni cu displazie severă, anunţând transformarea malignă. În polipozele familiale, instabilitatea genomică se caracterizează prin instabilitate cromozomială, care determină pierderea heterozigoţiei şi aneuploidie.

În *sindroamele Lynch,* instabilitatea genomică se datoreşte instabilităţii microsateliţilor, care de obicei evoluează cu diploidie. Acelaşi tip de defect s-a găsit şi la unele cancere de colon sporadice. Deşi multe cancere de colon din sindromul Lynch sunt slab diferenţiate, s-a demonstrat că au un prognostic mai bun decât cele bine diferenţiate datorate pierderii heterozigoţiei asociate cu gena p53. Multe din cancerele Dukes B prost diferenţiate, apărute la vârste tinere, la nivelul colonului





proximal şi având mari dimensiuni au progostic mai bun decât se crede la prima vedere, fiind asociate cu instabilitatea microsateliţilor, diploidie şi o agresivitate mai redusă.

Progresele majore făcute în înţelegerea carcinogenezei recto-colice, identificarea genelor responsabile, descrierea secvenţialităţii modificărilor care duc la cancer ce se desfăşoară în timp suficient de lung pentru a lua măsuri de oprire a procesului malign au adus o undă de optimism. Au fost propuse măsuri agresive de screening, prevenţie primară şi secundară.

*Anomaliile genetice* implicate în geneza CCR sunt de două tipuri: *ereditare* (sub 10% din totalitatea cazurilor de CCR) şi *dobândite* (marea majoritate a cazurilor, când apare cancerul sporadic).

**A.** Sunt descrise două tipuri de ***cancere colonice ereditare*:**

1) CCR apărut în cadrul *sindroamelor de polipoză adenomatoasă familială* (polipoză adenomatoasă familială cu variantele Turcot, Gardner şi forma atenuată);

***Sindromul de polipoză familială adenomatoasă (Adenomatosis coli)*** este o afecţiune ereditară cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin prezenţa la nivelul tractului digestiv, în special la nivelul colonului, a peste 100 de polipi adenomatoşi. Numărul de 100 a fost stabilit convenţional, plecând de la studiile lui Bussey care au analizat cel mai mare număr de familii (peste 300) afectate de această boală şi care au identificat la membrii bolnavi un număr cuprins între 104 şi peste 5000 polipi. În cazul polipilor sporadici, acest număr nu este niciodată atins. De fapt, se crede că şi cei care prezintă un număr cuprins între 30 şi 100 polipi, ar suferi de polipoză familială, formă atenuată. Penetranţa afecţiunii este de 80-100%. Incidenţa afecţiunii este de 1/7000-1/24.000 de naşteri. O treime din cei diagnosticaţi nu au istoric familial; pentru o parte din

această proporţie se pare că o mutaţie spontană este răspunzătoare, iar restul ar avea de fapt un istoric familial ignorat, datorită unui debut tardiv, forme fruste, penetranţă incompletă sau doar datorită unei anamneze deficitare.

Gena răspunzătoare *pentru polipoza adenomatoasă familială* (gena *APC*) este situată pe cromozomul 5 având localizare 5q21; gena *APC* este o genă clasică cu rol în supresia tumorală prin intermediul inhibiţiei *beta-cateninei*. O mutaţie la nivelul *APC* determină o expresie exagerată a beta-cateninei, care are ca rezultat hiperproliferarea epiteliului şi apariţia polipilor adenomatoşi. Defecte ale *APC* sunt descrise şi în cazul celor cu polipi izolaţi. Pentru apariţia cancerului de colon, o succesiune de mutaţii genetice trebuie să se acumuleze, această mutaţie izolată nefiind răspunzătoare decât pentru polipi.

În *polipoza adenomatoasă familială,* modificarea de tip adenomatos a epiteliului apare în prima decadă de viaţă când pot fi identificaţi doar câţiva noduli la nivelul mucoasei colonice; polipii veritabili sunt recunoscuţi începând din adolescenţă, media de vârstă pentru diagnosticul acestora fiind de 24 ani în cadrul programelor de *screening.* Pentru formele simptomatice vârsta medie a diagnosticului este de 36 ani (cu limite între 4 şi 79 ani); pentru diagnosticul de cancer vârsta medie este de 39 ani. Incidenţa cancerului creşte cu vârsta; în jur de 55 ani, 100% dintre pacienţi au dezvoltat cancer de colon. Adenocarcinoamele de colon apărute în cadrul *polipozelor adenomatoase familiale* sunt frecvent multiple: sincrone în 41% şi metacrone în 7% din cazuri.

↳ În *polipoza familială adenomatoasă clasică* se descriu unele *modificări extracolonice : polipi gastrici* (la nivelul fornixului unde îmbracă aspectul de polipi hiperplazici sau hamartoame şi la nivelul antrului gastric unde sunt adenomatoşi), *polipi adenomatoşi la nivelul duodenului*, în special periampular, care au risc mare de malignizare. O manifestare extradigestivă valoroasă pentru stabilirea





diagnosticului înainte de apariţia leziunilor colonice o reprezintă *hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar*, uşor de recunoscut printr-un banal examen oftalmologic.

↳ O formă particulară de *polipoză adenomatoasă familială*, care în prezent este considerată doar o variantă a celei clasice, este cea descrisă de Gardner şi care-i poartă numele. Particularitatea *sindromului Gardner* este reprezentată de varietatea manifestărilor extracolonice: chişti epidermoizi, fibroame, osteoame, anomalii dentare, anomalii diverse ale scheletului, polipi gastrici, duodenali, intestin subţire, hiperplazie limfoidă ileală, tumori desmoide şi tumori ale ficatului şi căilor biliare. Studii recente au demonstrat că pacienţii cu *polipoză adenomatoasă familială clasică* au frecvent stigmate sugestive pentru sindromul Gardner, susţinând ideea că cele două variante reprezintă aceeaşi entitate.

↳O altă variantă de *polipoză familială adenomatoasă,* care pare a avea o altă transmitere (autosomal recesivă) este *sindromul Turcot*, caracterizat prin asocierea *adenoamelor colonice cu tumori ale sistemului nervos central*, în particular *glioblastoame*.

**Diagnosticul polipozelor adenomatoase familiale** este foarte simplu, în prezenţa antecedentelor heredo-colaterale tipice, vârstei tinere şi identificării leziunilor adenomatoase multiple prin colonoscopie. Singura dificultate este legată de pregătirea colonului, care din cauza multitudinii polipilor poate fi deficitară. Chiar în condiţiile unei pregătiri necorespunzătoare, o privire la mucoasa colonică este suficientă pentru diagnostic. Pentru certitudine este necesară *demonstrarea naturii adenomatoase a polipilor* (se consideră că minim 20-30 ar trebui polipectomizaţi sau biopsiaţi).

Se admite că pacientul poate fi în momentul *colonoscopiei* în una din următoarele faze ale evoluţiei naturale a bolii: *1) faza latentă,* care evoluează în 80% din cazuri până la vârsta de 5-10 ani, în care mucoasa colonului poate fi aparent normală, biopsia

putând însă identifica leziuni precoce (adenoame unicriptale); *2) faza de polipoză,* care se dezvoltă de regulă până la 20 ani, caracterizată prin tabloul colonoscopic tipic; *3) faza de cancer de colon.* În evoluție, toți pacienții netratați (tratamentul adecvat este proctocolectomia) vor dezvolta *cancer*, care nu diferă de cel sporadic ca aspect endoscopic.

**• Sindromul polipozei adenomatoase atenuate**

În urmă cu o decadă, *Lynch et al.* descria o polipoză adenomatoasă familială cu *polipi plani,* ca pe o formă aparte. Recent s-a demonstrat că acest tip de polipoză este o *manifestare atenuată a aceluiași defect genetic* situat tot pe cromozomul 5, la nivelul genei APC. Caracteristicile specifice acestei forme atenuate sunt: *1) număr mai mic de polipi* (sub 100, chiar sub 30); *2) distribuție proximală,* majoritatea polipilor fiind situați la nivelul colonului drept, rectul putând fi cruțat; *3) polipii sunt plați* (creștere orizontală)*; 4) dezvoltarea cancerului la vârste medii* (semnificativ mai înaintate decât în sindromul clasic). *Diagnosticul* este mai dificil, fiind ușurat doar de testele genetice. Pentru aceste forme *screening-ul colonoscopic* se începe la 20 ani, iar în caz de mucoasă normală, se repetă examinarea la 2-3ani, până la 40 ani, după care se efectuează anual. *Decizia terapeutică* trebuie să fie modulată în funcție de caz; dacă numărul de polipi este mic și se pot *rezeca endoscopic*, se poate evita colectomia totală; se poate adopta o soluție de compromis, cum este *colectomia subtotală.*

Studiul polipozelor familiale a oferit posibilitatea cunoașterii destul de exacte a procesului de carcinogeneză colonică (este cel mai bine cunoscut mecanism de carcinogeneză). Modelul considerat pentru acest proces este de alterări genetice multiple, secvențiale, desfășurate în trepte; oncogenele (K-RAS, c-MYC) care normal controlează diviziunea celulară și diferențierea suferă mutații datorate carcinogenilor externi, care se traduc la nivelul colonului, prin





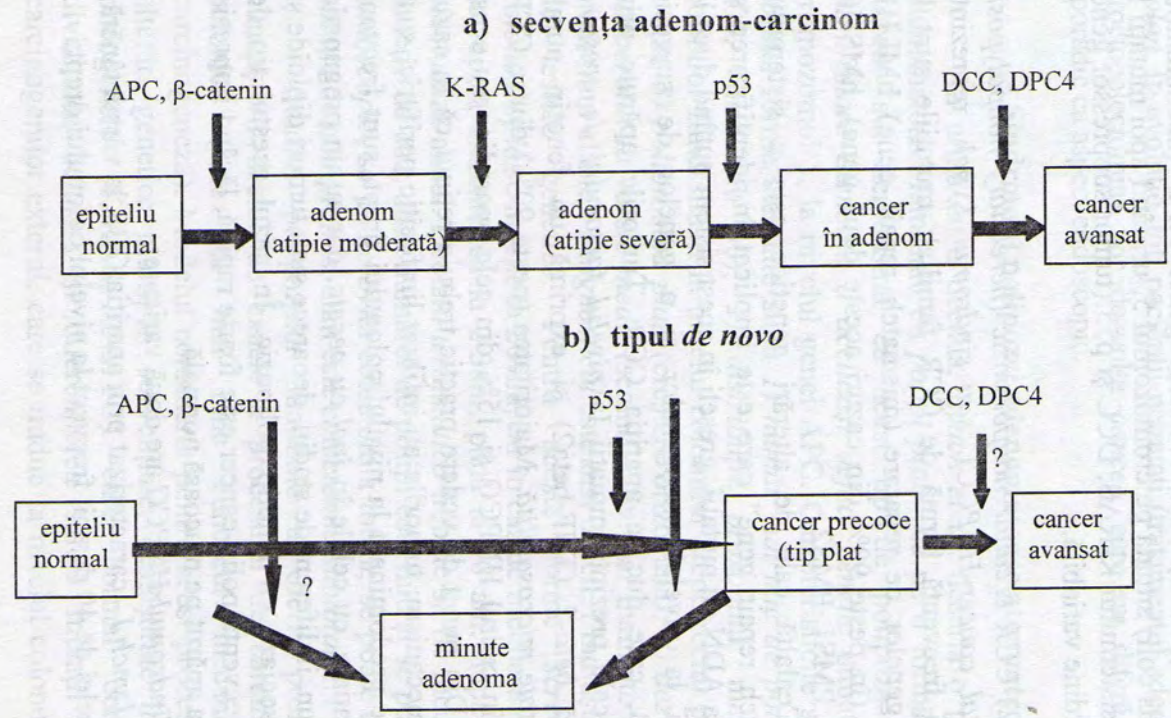
modificări de la mucoasa normală, la adenom, cancer in situ, culminând cu cancerul invaziv (fig.15). În peste 85% din cazuri, mutația inițială apare la nivelul genei APC (adenomatous polyposis coli) situată pe cromozomul 5, urmând apoi mutații la nivelul sistemului K-RAS, DCC și p53 (tumor suppressor gene) într-o ordine variabilă.

2) *CCR ereditar nonpolipozic (hereditary nonpolyposis colorectal cancer-HNPCC), sau sindromul Lynch*, reprezintă cea mai frecventă formă de CCR familial; mutațiile sunt la nivelul genelor de reparare (mismatch repair gene) hMLH1, hMSH2 (în peste 90% din cazuri aceste două gene), hMSH6, hMSH2, PMS1, PMS2.

Cealaltă cale de alterări genetice este a sistemului "mismatch repair gene" care este implicat în identificarea și repararea ADN cu mutații, greșeli în acest sistem putând duce la anomalii la nivelul oncogenelor și a genelor de supresie tumorală, care duc la apariția CCR. Tumorile apărute prin această cale prezintă mutații la *nivelul factorului de creștere tumorală beta-2* (TNF-beta2) și exprimă un fenotip numit *instabilitate microsatelită.* Majoritatea (peste 90%) dintre CCR apărute în cadrul HNPCC și 15% din cele sporadice au acest fenotip. Din punct de vedere practic trebuie reținut că în cazul acestui mecanism, tumorile au infiltrat limfocitic periferic, sunt localizate predominant la nivelul colonului drept, sunt frecvent nediferențiate, cu celule în *inel cu pecete*, dar au un prognostic relativ bun, indiferent de stadiu, deoarece sunt tumori diploide și nu se asociază cu fenotip polipozic. În cazul acestui tip de cancer, secvența polip-cancer este foarte rapidă, lăsând impresia că CCR a apărut pe mucoasă normală.

*Sindromul HNPCC* are două variante:

- *Lynch I* - caracterizat prin apariția CCR la vârstă tânără, în jurul celei de 40 de ani, frecvent la nivelul colonului drept;



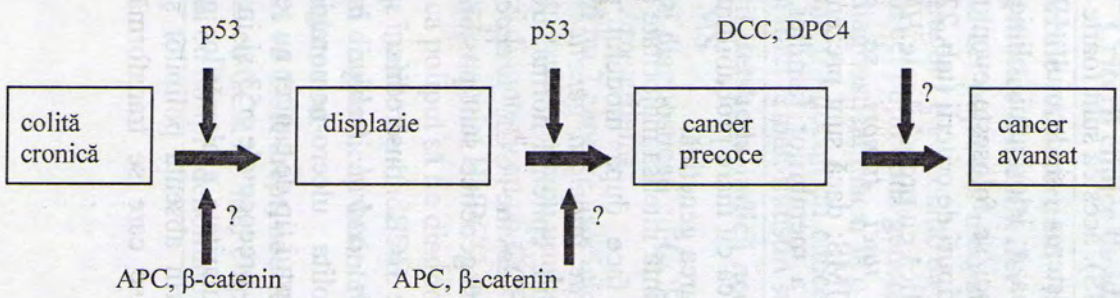




**Fig. 15.** Modelul carcinogenezei colonice

- *Lynch II* - caracterizat prin tumori colonice dar şi endometriale, ale sistemului nervos central, pulmon şi alte tipuri de cancere digestive. Sindromul HNPCC are transmitere *autosomal dominantă,* cu penetranţă de 85%.

Deşi există teste genetice specifice pentru identificarea instabilităţii microsateliţilor (IMS), acestea sunt foarte scumpe şi, în practica clinică, recunoaşterea sindromul HNPCC se efectuează predominant pe baza istoricului clinic, folosind criterii standardizate şi abia apoi se foloseşte eventual testarea defectului genetic. Există două tipuri de criterii (tab. 22):

1) *Betsheda* care identifică cu probabilitate *HNPPC* şi în cazul *identificării unei tumori* se recomandă efectuarea studiului IMS; dacă sunt prezente se trece la testarea genetică a membrilor familiei, în cadrul sfatului genetic; şi
2) *Amsterdam* care indică cu mare probabilitate HNPCC impunând direct testarea genetică.

**B. *CCR sporadic*** reprezintă imensa majoritate a cazurilor de CCR. Dezvoltarea sa se face după modelul propus de Volgenstein, prin *acumularea de anomalii genetice succesive,* sub influenţa factorilor de mediu, epiteliul normal trecând prin stadiul de *polip adenomatos,* devine *CCR precoce* şi apoi *invadant*. Ambele căi de alterări genetice sunt posibile în cazul cancerului sporadic.

O categorie specială de CCR non-ereditar, sporadic, o reprezintă CCR dezvoltat *în cadrul bolilor inflamatorii intestinale idiopatice* (rectocolita ulcero-hemoragică, boala Crohn); în cadrul dezvoltării acestui tip de cancer nu se identifică mutaţii ras sau APC, ci mutaţii precoce ale p53 şi instabilitatea microsateliţilor. Această particularitate a alterărilor genetice se traduce la nivelul epiteliului prin absenţa polipilor şi prezenţa unei plăci de displazii mucoase care se transformă rapid în cancer.

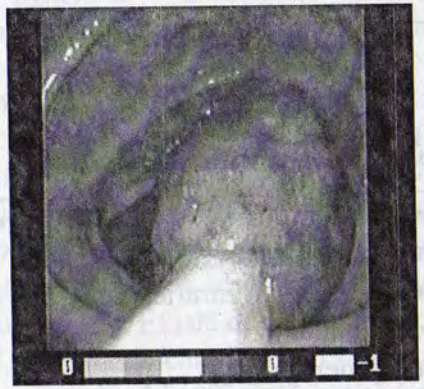




*Tabelul 22*

**Criterii clinice de identificare a HNPCC**

| |
|---|
| **A. Criteriile Amsterdam modificate-indică necesitatea testării genetice a membrilor familiei** |
| 1. CCR la cel puţin trei membri ai familiei, unul din membri rudă de gradul I cu celelalte două |
| 2. CCR în cel puţin două generaţii |
| 3. CCR diagnosticat măcar la o persoană înainte de 50 de ani |
| CCR poate fi înlocuit cu cancer de endometru, ovar, stomac, pancreas, tract urinar, intestin subţire |
| **B.Criterii Betsheda-indică necesitatea testării tumorii pentru IMS** |
| 1. Indivizi diagnosticaţi cu CCR din familii care îndeplinesc criteriile Amsterdam |
| 2. Indivizi cu 2 cancere asociate cu HNPCC, incluzând şi CCR meta sau sincron cu unul extradigestiv |
| 3. Indivizi diagnosticaţi cu CCR cu o rudă cu CCR sau cancer extracolonic asociat HNPCC sau polip adenomatos, cu condiţia ca polipul să fie diagnosticat înainte de 40 de ani şi un cancer înainte de 45 de ani. |
| 4. Indivizi diagnosticaţi înainte de 45 de ani cu CCR sau cancer endometru. |
| 5. Indivizi cu CCR drept, nediferenţiat, înainte de 45 de ani. |
| 6. Indivizi cu CCR în "inel cu pecete" înainte de 45 de ani. |
| 7. Indivizi cu polipi adenomatoşi înainte de 40 de ani. |



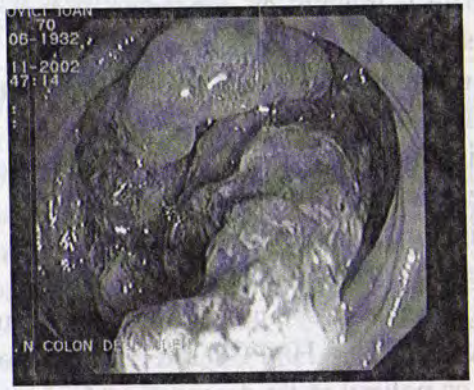


**Fig. 16.** Secvența polip – CCR: aspecte endoscopice
*Colecția Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie Iași*

Marea majoritate a CCR se dezvoltă prin secvența:
*epiteliu normal -> polip adenomatos -> CCR*

Progresele majore făcute în înțelegerea carcinogenezei recto-colice, identificarea genelor responsabile, descrierea secvențialității modificărilor care duc la cancer, care se desfășoară în timp suficient de lung (în medie, 10 ani) pentru a lua măsuri de





oprire a procesului malign au adus o undă de măsuri de optimism. Au fost propuse măsuri agresive de screening, măsuri de prevenție primară și prevenție secundară.

*Secvența polip - CCR* este în prezent principala țintă a programelor de *screening*. Rezecția endoscopică a polipilor – *polipectomia* - oprește evoluția, prevenind astfel CCR.

## MORFOPATOLOGIE

*Aspect macroscopic.* Se descriu trei tipuri: *forme ulcero-vegetante* (masă exofitică, sesilă, friabilă, ulcerată), *forme infiltrative* (tumori rare, dure, infiltrative care produc retracția și stenoza peretelui) și *forme ulcerate*.

*Localizare.* Marea majoritate a CCR este localizată la nivelul regiunii *rectosigmoidiene* (75% din cazuri); în ultimii ani se pare că tumorile colonului drept au crescut ca incidență. La nivelul *rectului, sigmoidului, cecului* și *colonului ascendent* (unde lumenul digestiv este mai larg și tumora are spațiu de creștere), tumorile sunt *vegetante, polipode* și *ulcerate,* pe când la nivelul *colonului descendent* (lumenul cel mai mic din tot colonul) CCR îmbracă un caracter anular, *infiltrativ* producând aspectul radiologic de "cotor de măr".

*Histologic* marea majoritate a CCR sunt *adenocarcinoame tubulare, tubulo-papilare* sau *acinoase,* bine, moderat, sau slab diferențiate. Mai rare sunt cele „în inel cu pecete" (colon drept) *adenoscuamoase, neuro-endocrine,* sau *limfoamele, sarcoamele* și *carcinoidul.*

*Evoluția anatomică a unui cancer colonic.* Cancerul colonic este definit la nivelul peretelui colonic drept *existența celulelor neoplazice sub musculara mucoasei*; după depășirea acestei limite și semnarea caracterului de malignitate, extensia locală se face spre submucoasă, seroasă (pentru colon și rectul cu peritoneu) sau grăsimea perirectală. În procesul de extensie pot fi invadate organele vecine: peritoneul (porțiunile libere: cec, sigmoid, transvers), ureter, duoden (colon drept), ureter, vezică

urinară, uter (sigmoid), vagin, vezică urinară (rect). Ganglionii limfatici în care CCR metastazează sunt: pericolici, paracolonici, cei localizaţi la originea vaselor mezenterice; în momentul diagnosticului 30-40% din CCR prezintă invazie ganglionară.

Ficatul este principalul releu în care metastazează CCR; pulmonul poate fi prima ţintă în cancerele rectale. La momentul diagnosticului, 10-20% din CCR au dat metastaze hepatice.

## TABLOU CLINIC

**Tabloul clinic** depinde de *localizarea tumorii* şi de *stadiul afecţiunii.*

CCR este o afecţiune cu dezvoltare lentă, care produce simptome tardiv şi chiar şi atunci nespecifice. Având în vedere cunoaşterea evoluţiei de la *mucoasă normală la polip* şi apoi la *cancer*, care se desfăşoară pe cel puţin 10 ani (secvenţă valabilă în marea majoritate a cazurilor, restul dezvoltându-se pe mucoasă normală) a apărut ideea necesităţii *diagnosticului precoce*, a stadiilor premaligne, de polip, sau măcar a cancerului precoce. Aceste stadii sunt de regulă asimptomatice şi pot fi recunoscute doar prin adoptarea unor campanii active de *screening*.

Trebuie considerate ca probleme de diagnostic următoarele posibilităţi:

**I. CCR asimptomatic** - descoperit prin *screening* sau întâmplător. Categoriile populaţionale care ar trebui supuse unor programe de *screening* sunt cei cu risc mediu (peste 50 de ani) şi cei cu risc crescut (antecedente personale de polip sau CCR, polipoze familiale, Lynch I sau II, cancer familial). Algoritmul de *screening* şi supraveghere care permite identificarea leziunilor premaligne, sau a cancerului incipient este discutat în cele ce urmează (tab. 23).



*Tabelul 23*

**Screening Cancer Recto-Colic**

| | Categorie de risc | Recomandări | Vârsta iniţierii | Interval |
|---|---|---|---|---|
| 1. Risc general | ← Populaţie > 50 ani ce nu intră la 2,3 | Teste fecale pentru hemoragii oculte (FOBT) + Rectosigmoidoscopie Colonoscopie | 50 ani | FOBT annual<br>Rectosigmoidoscopie la 5 ani<br>Colonoscopie la 10 ani |
| 2. Risc moderat | Un polip adenomatos > 1 cm | Colonoscopie | La diagnosticul polipului | Colonoscopie la 3 ani / Normală ——→ Protocol 1 |
| | Polip > 1cm sau polipi multipli | Colonoscopie | La diagnosticul polipilor | Colonoscopie la 3 ani / Normală<br>Repetată la 5 ani |
| | Antecedente personale de cancer recto-colic (CRC) rezecat | Colonoscopie | La 1 an de la rezecţie | Normală colonoscopie peste 3 ani / Normală——→ colonoscopie la 5 ani |
| | AHC de polip adenomatos sau CRC la o rudă de gradul I la vârste < 60 ani sau la două indiferent de vârstă | Colonoscopie | 40 ani sau cu 10 ani mai devreme ca ruda | Colonoscopie la 5 ani |
| | CRC la alte rude | Ca la protocolul 1 | 40 ani | Ca la protocoll 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3. Risc mare | Antecedente sau diagnostic de polipoză familială | Colonoscopie, sfat testare genetică | pubertate | Test genetic + sau diagnostic de polipoză ⟶ colectomie<br>colonoscopie – la 1-2 ani |
| | AHC de cancer recto-colic nonpolipos ereditar (HNPCC) | Colonoscopie, test genetic | 21 ani | Test genetic +/neefectuat<br>colonoscopie la 2 ani până la 40, apoi anual |
| | Boli inflamatorii | Colonoscopie +biopsie | La 8 ani de la debutul proctitei<br>La 12-15 ani atunci când există numai afectare stângă | Colonoscopie la 1-2 ani |



Metodele de screening disponibile cuprind: testul hemoragiilor oculte (FOBT), rectosigmoidoscopia, colonoscopia, clisma baritată cu dublu contrast, identificarea ADN-ului tumoral în scaun, teste genetice, colonoscopia virtuală. FOBT detectează numai 25-27% din CCR, în 90% din cazuri dă rezultate fals + pentru CA, necesită testare repetată şi asociază o complianţă redusă, nu identifică pacienţii cu polipi adenomatoşi care nu sângeră; varianta rehidratată are sensibilitate mai mare, dar specificitate mai mică şi duce la teste inutile. Rectosigmoidoscopia flexibilă investighează primii 25-30 cm din colon şi nu descoperă 40-50 % din adenoame, 30% din CCR; are avantajul că nu necesită sedare şi este mai ieftină.Clisma baritată nu identifică 50% din adenoame şi nici 5-10% din CCR. Colonoscopia este cea mai bună metodă de *screening,* deoarece vizualizează în peste 90% din cazuri întreaga mucoasa a colonului, permite biopsierea, polipectomia şi marcarea leziunilor; este *standardul de aur* în diagnosticul polipilor şi baza pentru stratificarea riscului în vederea screening-ului ulterior. Are dezavantajul unor complicatii severe, dar rare şi a unui cost mare. O colonoscopie normală reprezintă protecţie pentru o perioadă lungă de timp, 10 ani fiind un interval sigur pentru repetarea acesteia, la cei cu risc obişnuit.

Identificarea categoriilor populaţionale care trebuie supuse screeningului, sunt cei cu risc crescut pentru cancer de colon:

1. *Populaţia cu risc mediu* pentru CCR, de aproximativ 3,5%: vârsta peste 45 ani; modalitatea de screening este fie o colonoscopie totală la 10 ani, fie FOBT anual şi rectosigmoidoscopie la 5 ani.
2. *Populaţia cu risc crescut*: un caz de CCR la o rudă de grad I diagnosticat la orice vîrstă (risc x2), sau înainte de 45 ani (risc x4), CCR la două rude grad I (risc x4), adenoame diagnosticate înainte de 60 de ani şi/sau mai mari de 1cm, la o rudă de grad I (riscx2), rectocolită ulcero-hemoragică cu evoluţie mai lungă de 15 ani.

3. *Populația cu risc foarte crescut*: antecedente *de polipoză familială adenomatoasă* (risc de peste 50% de a dezvolta CCR la vârsta copilăriei când trebuie început screeningul) sau *HNPCC* (inițierea screeningului de la 25 ani) .

Un model de algoritm pentru screeningul CCR poate fi dedus din tab. 4.

## II. CCR simptomatic

Tumorile localizate la nivelul ***colonului drept*** prezintă următoarele simptome:

- Semne de *obstrucție intestinală joasă*: grețuri, vărsături, constipație, distensie abdominală.
- Tabloul clinic *în absența obstrucției* este mai nespecific, neputând fi corelat cu intestinul gros. Pacientul prezintă *anemie* (severă), *scădere ponderală*, rar *scaune moi*, uneori *melenă*.

*Examenul fizic* obiectivează anemia şi identifică în fosa iliacă dreaptă o *formațiune*, de dimensiuni considerabile.

Tumorile localizate la nivelul ***colonului stâng*** prezintă următoarea simptomatologie:

- *Prezentare clinică cu obstrucție.* Circa o treime din cazuri prezintă un tablou sugestiv pentru urgență chirurgicală indicând un *abces pericolic, peritonită generalizată* sau, mai frecvent, *ocluzie colonică*. Merită specificat că cea mai frecventă cauză de ocluzie colonică este reprezentată de cancerul de colon.
- *Prezentare clinică fără obstrucție*. Alterarea tranzitului de *tipul constipației, diareei* sau *alternanței constipației cu debacluri diareice* şi *rectoragia* sunt obişnuite pentru această prezentare. *Scăderea în greutate* completează tabloul clinic, iar rar se poate palpa o *formațiune în fosa iliacă stângă.*

Tumorile localizate la nivelul ***rectului*** se manifestă prin *rectoragie, alternanță de diaree cu constipație, scaun modificat "în creion", tenesme rectale* sau *urinare, senzație de evacuare*





*incompletă*. Tumorile localizate până în 10 cm de marginea anală pot fi palpate la tuşeul rectal.

Indiferent de localizare, pacientul poate prezenta simptome datorate *inflamației peritumorale* (febră, alterarea stării generale), *semne de impregnație neoplazică* (scădere ponderală, paloare, anorexie).

Trebuie reținut că, de obicei, tabloul clinic este nespecific şi nu se întrunesc decât foarte rar şi numai în *stadii tardive,* toate criteriile pentru un diagnostic pozitiv bazat doar pe tabloul clinic. Clinicianul trebuie să interpreteze corect orice simptom care ar putea fi semn de alarmă pentru CCR şi să solicite o colonoscopie. Cel mai fidel simptom pentru CCR rămâne ***rectoragia***; CCR cu simptom inițial rectoragia este diagnosticat de către medicii informați în stadii curabile.

O altă categorie de pacienți care pot „scăpa" momentul propice pentru diagnosticul de CCR curabil sunt cei care prezintă tabloul tipic de sindrom de intestin iritabil; **vârsta peste 50 de ani, sindromul anemic, o tulburare de tranzit recentă, scăderea în greutate** obligă la diagnosticul diferențial cu o leziune organică.

## EXAMEN PARACLINIC

Hemograma identifică de regulă *anemie feriprivă; sângerările oculte în scaun* sunt în general *pozitive* (pot fi semnalul care au dictat investigațiile); *VSH accelerat.*

### *A. Investigații efectuate pentru identificarea tumorii*

*Rectosigmoidoscopia* cu biopsie poate diagnostica tumorile localizate în segmentul investigat (primii 25-30 de cm de la marginea anală), dar trebuie urmată de investigarea întregului colon prin colonoscopie, sau clismă baritată, cu scopul de a exclude leziunile sincrone, tip adenomatos, sau chiar cancer (prezente în 2-4% din cazuri).

*Clisma baritată (fig.17, 18)* cu dublu contrast este metoda istorică de investigaţie a colonului. Ea necesită pregătire specială cu dietă hidrică, clisme evacuatorii, prokinetice şi lavaj cu substanţe neresorbabile (regim de pregătire specific fiecărui serviciu); nu necesită sedare şi implică o iradiere de circa 3Rad. Sensibilitatea tehnicii depinde de răbdarea şi pregătirea radiologului. Ea are performanţe slabe la nivelul sigmoidului şi rectului, motiv pentru care trebuie completată de rectosigmoidoscopie. Se consideră că examinarea radiologică a colonului cu dublu contrast reuşeşte să diagnosticheze circa 67-70% din cancerele de colon, iar colonoscopia 91%. Într-un studiu retrospectiv care a considerat 31 de cancere nediagnosticate la clisma baritată cu dublu contrast, s-a dovedit că circa jumătate au fost identificate la a doua citire a filmelor (eroare de percepţie), o treime nu au fost recunoscute nici retrospectiv datorită unor defecte tehnice, 10% nu s-au putut identifica deloc nici după diagnosticul colonoscopic, iar 6% au fost văzute, dar prost interpretate. Alte date au indicat că, dacă se foloseşte clisma baritată pentru supraveghere după polipectomie, jumătate din cei ce au dezvoltat un cancer au avut un examen radiologic normal cu 3 ani înainte. La sensibilitatea diagnostică destul de joasă se adaugă dificultăţile de efectuare la vârstnici (incontinenţă şi imposibilitatea opacifierii colonului), imposiblitatea de a preleva biopsii şi nu în ultimul rând necesitatea îndepărtării substanţei de contrast înaintea continuării investigaţiilor. Chiar în cazul identificării unei leziuni, aceasta trebuie confirmată prin *biopsie*. Pe de altă parte, o clismă baritată normală la un bolnav asimptomatic creează dileme care necesită de cele mai multe ori *colonoscopie* pentru rezolvare. Examenul radiologic este însă foarte util pentru investigarea *colonului supraiacent* unei *stenoze*, porţiune neabordabilă cu colonoscopul.

**Fig. 17**. Clismă baritată : aspect sugestiv pentru CCR localizat la nivelul colonului stâng
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

**Fig. 18** Clismă baritată : aspect sugestiv pentru CCR localizat la nivelul colonului drept
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

*Colonoscopia (fig. 19, 20)* cu utilizarea unui instrument de 60-180 cm este ***standardul*** pentru examinarea colonului. În mâini experimentate, aceasta realizează examinarea întregii mucoase a colonului, în 90-95% din cazuri. Necesită pregătirea prealabilă a colonului cu substanţe neresorbabile (noi utilizăm Fortrans, 4 plicuri administrate în două prize de câte 2 plicuri, amestecate cu 2 l apă, între orele 17-18 în ziua dinaintea procedurii şi orele 5-6 în ziua procedurii ), sedare şi analgezie; este uşor acceptată de bolnav în condiţii de sedare, dar dificil de dus până la capăt fără acest ajutor. Are o rată mică de 0,3-0,5 % a accidentelor majore care necesită chirurgie (perforaţie, hemoragie). Are o sensibilitate mare, rata de neidentificare a leziunilor este direct proporţională cu dimensiunile acestora; un endoscopist experimentat pierde circa 15% din leziunile sub 10 mm dar nici una mai mare de 10 mm. Cu alte cuvinte, nu rămâne neidentificat nici un cancer.

**Fig. 19** Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR vegetant
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

**Fig. 20** Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR vegetant care determină obstrucţie completă
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

**Fig. 21** Aspect colonoscopic sugestiv pentru CCR stenozant
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

Un alt avantaj major este posibilitatea de a preleva *biopsii* (deci de a furniza diagnostic anatomopatologic) şi de a *îndepărta leziunile polipoide pediculate sau sesile prin polipectomie* sau distrugându-le prin *„hot biopsy", coagulare cu laser* sau *argon.* Trebuie specificat că leziunile maligne diagnosticate de colonoscopie tind să fie mai frecvent în stadii precoce, decât cele identificate de clisma baritată.

***B. Investigaţii efectuate pentru stabilirea extinderii***

*Ecografia abdominală* (eventual, dar nu necesar *tomografia computerizată* sau *rezonanţa magnetică*) completează diagnosticul, identificând posibilele metastaze.

*Ecoendoscopia* este utilă pentru zona rectală, deoarece permite stabilirea profunzimii tumorii şi stabileşte rezecabilitatea şi necesitatea radioterapiei .

*Radiografia pulmonară* este indicată pentru evidenţierea eventualelor metastaze (posibile mai ales în cazul cancerului rectal).

*Markeri sugestivi pentru recidivă.* La bolnavii informaţi care ar accepta o laparotomie exploratorie oricând postoperator, se recomandă evaluarea preoperatorie a *antigenului carcinoembrionar*; dacă *preoperator este crescut* şi înregistrează o *scădere postoperator*, acest marker poate fi folosit pentru *supravegherea apariţiei metastazelor*. La orice creştere se recomandă *laparotomie*. Dacă bolnavul nu acceptă această posibilitate nu se recomandă evaluarea markerului.

În vederea *stabilirii rezecabilităţii tumorii şi a regimului de tratament* care trebuie adoptat, este esenţial *diagnosticul extensiei tumorii*. Inventarul complet al leziunilor poate fi efectuat doar cu ocazia *laparoscopiei* şi se impune analiza a cel puţin 8 grupe ganglionare. Se folosesc în practică două tipuri de stadializări: Dukes modificată (tab.24) şi **TNM** (tab.25); familiarizarea cu acestea este necesară pentru alegerea uniformă a tratamentului în funcţie de stadiu.





## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se bazează pe elementele de screening al CCR, pe tabloul clinic şi investigaţiile paraclinice.

Concomitent se impune aprecierea gradului de invazie şi stadializarea TNM.

*Tabelul 24*

**Clasificarea Dukes a CCR**

| Stadiul | Caracterele CCR |
|---|---|
| A | Tumora invadează mucoasa şi submucoasa |
| B1 | Tumora invadează musculara proprie |
| B2 | Tumora penetrează complet musculara proprie, invadând seroasa până la grăsimea pericolică |
| C1 | Orice grad de invazie tumorală asociată cu prezenţa a mai puţin de 4 metastaze ganglionare regionale |
| C2 | Orice grad de invazie tumorală asociată cu prezenţa a mai mult de 4 metastaze ganglionare regionale |
| D | Prezenţa metastazelor la distanţă (ficat, pulmon) |

*Tabelul 25*

**Stadializarea TNM a CCR**

| Tumora primitivă (T) | Adenopatii regionale (N) | Metastaze la distanţă (M) | Stadiu TNM | Echivalent Dukes |
|---|---|---|---|---|
| Tx : T nu poate fi evaluată<br>To: nu există T primitivă evidentă<br>Tis: carcinom in situ, intraepitelial, fără invazia laminei propria | Nx: N nu pot fi evaluaţi<br>No: fără metastaze ganglionare<br>N1: prezenţa metastazelor ganglionare în 1-3 ganglioni limfatici<br>N2:prezenţa metastazelor | Mx: M nu pot fi evaluate<br>Mo-fără M<br>M1- prezenţa M la distanţă | I: T1-2NoMo<br>II: T3-4, No, Mo<br>III:T1-4, N1-2, Mo<br>IV: T1-4,N1- | A<br>B<br>C<br>D |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| T1:<br>T invadează submucoasa<br>T2:<br>T invadează musculara proprie<br>T3:<br>T invadează până la subseroasă sau ţesutul gras pericolic, perirectal<br>T4:<br>T invadează direct organe sau structuri vecine sau peritoneul visceral | ganglionare în patru sau mai mulţi ganglioni limfatici | | 2,M1 | |

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al CCR se face în funcţie de simptomul principal:

↳dacă **rectoragia** este principalul simptom diagnosticul diferenţial se face cu: boală hemoroidală, fisuri anale, diverticuloză, angiodisplazii, polipi, boli inflamatorii colonice sau enterocolite acute, endometrioză .

↳dacă **sindromul subocluziv** predomină, diagnosticul diferenţial se face cu: diverticulita, volvulusul, aderenţe postoperatorii, boala Crohn, tuberculoza colonică, pseudoobstrucţia intestinală;

↳ dacă tulburarea **de tranzit** este predominantă, diagnosticul diferenţial se face cu: colonul iritabil, boala Crohn, rectocolită;

↳ dacă sindromul de impregnare neoplazică este dominant, diagnosticul diferenţial se face cu: alte tumori maligne digestive;





↳ dacă se evidenţiază **masă palpabilă** - diverticulită, plastron apendicular, tuberculoză, fecalom, volvulus, tumori benigne, textilom.

Colonoscopia cu prelevare de biopsii elucidează rapid şi fără echivoc diagnosticul.

## PROGNOSTIC

Prognosticul CCR depinde de stadiul în care a fost diagnosticat. Jumătate din toate cazurile diagnosticate supravieţuiesc la 5 ani.

Prognosticul este direct determinat de profunzimea invaziei tumorale şi de existenţa metastazelor la distanţă. Supravieţuirea la 5 ani nu este influenţată direct de mărimea, sau masa tumorii, ci de profunzimea ei. Nu rareori o tumoră stadiul Dukes B este mai mare decât una Dukes C. Supravieţuirea la 5 ani pentru toate cancerele recto-colice este de 40%, deşi la momentul diagnosticului 67% par a fi rezecabile. Din cei 40% care par a nu avea metastaze ganglionare sau la distanţă, 15% fac totuşi recidive, decedând în primii 5 ani. Prezenţa celulelor tumorale în artera mezenterică, mutaţiile K-RAS prezente deseori în plasma pacienţilor sunt factori de rău prognostic independenţi. Supravieţuirea la 5 ani este de 81-84% pentru Dukes A, 62-65% pentru Dukes B, 36-40% pentru Dukes C şi 0-3% pentru Dukes D. Din păcate, majoritatea cancerelor se află în stadiul B şi C la momentul diagnosticului; metodele de screening diagnostichează o proporţie mai mare de tumori în stadiul A.

## TRATAMENT

**Tratamentul** este modulat în funcţie de stadiul CCR.

*Tratamentul cu viză curativă.* În stadiile I şi II intervenţia chirurgicală este singurul tratament recomandat.

Intervenţia chirurgicală curativă trebuie să rezece tumora şi cel puţin 5 cm proximal şi distal de aceasta; de asemenea se disecă ganglionii limfatici loco-regionali:

• Pentru leziunile localizate la nivelul cecului, colonului ascendent, unghiului hepatic se practică *hemicolectomie dreaptă* cu disecţia ganglionilor mezenterici.

• Pentru localizările de la nivelul unghiului splenic, colon descendent se practică *hemicolectomie stângă.*

• Pentru localizările sigmoidiene se practică pe cât posibil *rezecţie anterioară joasă* cu disecţie atât a ganglionilor mezenterici cât şi hipogastrici.

• Pentru cancerul rectal există o tendinţă de a se practica pe cât posibil *rezecţie anterioară joasă cu disecţia ganglionilor hipogastrici şi mezenterici cu prezervarea rectului*, practicându-se colostomia doar ca ultimă posibilitate.

Mortalitatea legată de actul operator variază funcţie de chirurg şi bolnav, situându-se între 5-17%.

În stadiul III (Dukes C) se recomandă *atât intervenţia chirurgicală* cât şi un *tratament adjuvant chimioterapic.*

Deşi 70% din pacienţi par a beneficia de chirurgie curativă, peste 1/3 fac recurenţe care le determină decesul. Încercările de a efectua un tratament chimioterapic adjuvant au fost fără succes, până în 1989 când Laurie şi colaboratorii au raportat efectele încurajatoare ale unui regim care asociază *Levamisolul* 50 mg la 8 ore pentru 3 zile asociat cu *flurouracil* 450mg/m2/zi 7 zile, urmat apoi de *levamisol* 50 mg la două saptămâni şi *fluorouracil* repetat 450mg/m$^2$/săptămână. Acest regim a scăzut recurenţele cu 31%, date care au fost susţinute de studii ulterioare.

• În ultimii ani, acest prim regim a fost înlocuit de unul care asociază acid folinic (*leucovorin*) şi *5-fluorouracil* (5FU):

**FUFOL**

Acid folinic 200mg/m$^2$/zi în bolus i.v. în 10minute (sau acid I folinic 100mg/m$^2$/zi)+5FU 375mg/m$^2$/zi, în perfuzie, în 250ml ser glucozat 5%, în 30minute, din ziua 1 în ziua 5; se repetă la 28 zile, timp de 6 luni.





**FUFOL în doze diminuate**

*Acid folinic* 20 mg/m$^2$/zi (acid I-folinic 10mg/m$^2$/zi) în bolus i.v. în 10 minute *+5FU* 425mg/m$^2$ în bolus în 3 minute în ser fiziologic din ziua 1 în ziua 5; se repetă lunar timp de 6 luni.

*Radioterapia* nu are nici un efect asupra cancerelor de colon şi nu este indicată. Este însă indicată preoperator (uneori postoperator) la pacienţii cu cancer rectal în stadiile II şi III.

În cancerul colonic cu metastaze, **stadiul IV**, s-au încercat, fără efecte deosebite, diferite combinaţii de chimioterapice, care, deşi au reuşit să micşoreze leziunile secundare, nu au influenţat prognosticul. Singurul tratament care se pune în discuţie cu oarecare rezultate este tot tratamentul chirurgical. Chirurgia curativă a metastazelor trebuie tentată de câte ori acestea sunt unice, sau grupate într-un singur lob hepatic.

Încercări s-au făcut şi cu *imunoterapie* (BCG) dar de asemenea fără efecte notabile.

**Supravegherea post-operatorie**

După o operaţie considerată curativă, două probleme trebuie evaluate :

- comportamentul tranşei chirurgicale-apariţia leziunilor recurente;

- comportamentul restului colonului aflat la un risc mai mare decât media, pentru un alt cancer de colon.

Se recomandă ca după intervenţia chirurgicală, la un interval de 3-6 luni să se efectueze o primă colonoscopie de control, urmată de o a doua, la 1 an. Trebuie avută în vedere posibilitatea recurenţelor submucoase, care nu modifică major aspectul mucoasei. *Ecografia* sau *CT abdominală* trebuie repetată la 3-6 luni pentru identificarea metastazelor la distanţă.

În ceea ce priveşte a doua problemă, un pacient operat pentru cancer de colon este un bolnav cu risc crescut pentru cancer de colon toată viaţa şi trebuie să fie inclus într-un

*program de supraveghere*. De obicei, pacienţii cu cancer de colon operat în antecedente sunt supuşi de medici la un program exagerat de screening. După primii doi ani în care se recomandă colonoscopii mai frecvente pentru identificarea unei posibile recurenţe la nivelul anastomozei, se consideră că o colonoscopie cu rezecţia endoscopică a oricărei leziuni la fiecare 3 ani este suficientă.



# CAPITOLUL 6

# DIAGNOSTICUL ÎN AFECŢIUNILE HEPATICE. HEPATOMEGALIA. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL HEPATOMEGALIILOR

Diagnosticul afecţiunilor ficatului respectă aceleaşi reguli ca pentru orice altă boală, bazându-se pe o corelare a datelor obţinute din anamneză şi examenul clinic, din testele de laborator, metodele imagistice şi elementele de histologie (fig. 22).

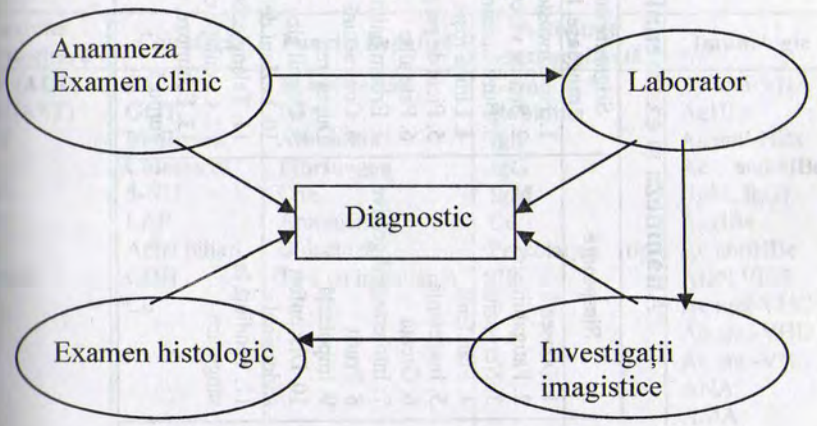



**Fig. 22** Cheile diagnosticului afecţiunilor hepatice

Nici un test de laborator sau imagistic şi nici chiar examenul histologic nu este caracterizat de o specificitate sau sensibilitate maximă, succesul diagnosticului şi implicit al terapiei fiind asociat cu o utilizare corectă a combinaţiei de informaţii furnizate prin toate aceste metode.

*Tabelul 26*

**Anamneza şi examenul clinic în bolile hepatice**

| Istoric | Simptome | Stigmate cutaneo-mucoase, fanere | Examen clinic | Parametri |
|---|---|---|---|---|
| 1. Boli hepatice sau biliare<br>2. Intervenţii chirurgicale<br>3. Transfuzii de sânge sau produse de sânge<br>4. Boli metabolice (gută, diabet, hiperlipoproteinemie)<br>5. Consum alcool şi/sau medicamente<br>6. Noxe ocupaţionale<br>7. Călătorii în arii endemice<br>8. Orientare, obiceiuri sexuale<br>9. Boli genetice, ereditare hepatice | 1. Oboseală<br>2. Fatigabilitate<br>3. Nervozitate<br>4. Flatulenţă<br>5. Inapetenţă<br>6. Greaţă<br>7. Intoleranţe digestive<br>8. Prurit<br>9. Impotenţă<br>10. Disconfort abdominal<br>11. Tendinţă la sângerare | 1. Tip Chwostek<br>2. Steluţe vasculare<br>3. Buze carminate<br>4. Limbă roşie<br>5. Piele de pergament<br>6. Pete albe<br>7. Eritem palmar<br>8. Contractură Dupuytren<br>9. Unghii albe<br>10. Leziuni de grataj<br>11. Telangiectazii<br>12. Circulaţie colaterală<br>13. Echimoze, peteşii, purpură | *1. Palpare şi percuţie ficat*<br>*2. Urina hipercromă*<br>*3. Scaune alcolice, hipercrome*<br>*4. Foetor hepaticus*<br>*5. Asterixis*<br>*6. Atrofie testiculară*<br>*7. Hipertrofie parotidiană*<br>*8. Splenomegalie*<br>*9. Edem, Ascită*<br>*10. Tulburări scris*<br>*11. Stare de conştienţă* | *1.Dimensiune* (crescută, scăzută, normală)<br>*2. Suprafaţă* (regulată, boselată, nodulară)<br>*3. Margine* (ascuţită, rotunjită)<br>*4. Consistenţă* (moale, fermă, dură)<br>*5. Sensibilitate*<br>Dureros sau nu |



Nu există un test magic pentru investigarea ficatului, folosirea unei *baterii* de teste în mod repetat fiind necesară. Deşi numărul de examene biochimice, imunologice, virusologice este foarte mare, folosirea inteligentă a unui număr restrâns de teste şi interpretarea complexă a rezultatelor indică diagnosticul în cele mai multe cazuri. Trebuie luat în calcul faptul că o leziune hepatică poate fi biochimic tăcută, dar şi că, uneori, un test hepatic anormal izolat poate fi fără semnificaţie (2% din normali vor avea la un moment dat un test hepatic anormal şi 2% din cei cu o afecţiune hepatică vor avea probe normale). Important de reţinut este că majoritatea testelor biochimice sunt nespecifice (tab.27).

*Tabelul 27*

**Teste de laborator utilizate în diagnosticul afecţiunilor hepatice**

| Leziune hepatocitară | Colestază | Funcţia hepatică | Activitate mezenchimală | Imunologie |
|---|---|---|---|---|
| **TGP (ALT)**<br>**TGO(AST)**<br>**GGT**<br>**Fe**<br>GDH<br>LDH<br>ChE<br>Feritină<br>Zn | **FA**<br>**GGT**<br>**Bl directă**<br>**Colesterol**<br>5-NU<br>LAP<br>Acizi biliari<br>GDH<br>Cu | **Bl indirectă**<br>**IQ**<br>**Albumină**<br>**Fibrinogen**<br>ChE<br>Amoniemia<br>Galactoză<br>Test cu indocianin | **Gamma-globulina**<br>**IgA**<br>**IgG**<br>**IgM**<br>Cu<br>Procolagen tip III | Ac anti-VHA<br>AgHBs<br>Ac anti-HBs<br>Ac anti-HBc (IgM, IgG)<br>AgHBe<br>Ac antiHBe<br>ADN VHB<br>Ac anti-VHC<br>Ac anti-VHD<br>Ac anti-VHE<br>ANA<br>AMA<br>ASMA<br>LKM<br>ANCA<br>Alfa-fetoproteina |

TGP - transaminaza glutam-piruvică sau ALT - alanin aminotransferaza

TGO - transaminaza glutam-oxalacetică sau AST - aspartat aminotransferaza
GDH - glutamat dehidrogenaza
GGT - gamma glutamil transferaza
LDH - lactat dehidrogenaza
ChE - colinesteraza
FA - fosfataza alcalină
LAP - leucinaminopeptidaza
5-NU - 5 nucleotidaza
ANA – anticorpi anti-nucleari
AMA – anticorpi anti-mitocondriali
ASMA – anticorpi anti-fibră musculară netedă
LKM – anticorpi anti-microsomali hepatici
ANCA – anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică

O analiză comparativă a valorilor unor enzime oferă chei diagnostice importante. Cea mai utilizată comparaţie este exprimată de indicele De Rittis TGO/TGP (AST/ALT) care este subunitar în injurie inflamatorie a ficatului şi supraunitar în necroză hepatică, afecţiuni severe alcoolice sau neoplazice.

Un alt raport utilizat este **GGT/TGO** (GGT/AST) cu valoare orientativă:

≤1 - hepatită acută;
≤2 - hepatită toxică, hepatită cronică persistentă;
2-3 - hepatită cronică, hepatită acută alcoolică, ciroză hepatică;
3-6- ciroză alcoolică, obstrucţie biliară acută;
≥6 - ciroză biliară, obstrucţie biliară cronică;
≥12 - cancer hepatic sau metastaze hepatice.

Dintre toate enzimele sugestive pentru injurie hepatocelulară, cea mai specifică şi sensibilă este creşterea TGP (ALT). Poate fi utilizată drept enzimă de screening, dar nu dă informaţii asupra gradului de afectare, naturii primare sau secundare a





afecţiunii, caracterului acut, sau cronic al injuriei etc. Valori fals-negative (normale) se pot găsi în hemocromatoză, stadiile finale ale unei ciroze, deficit de vitamină B6.

## INVESTIGAŢII IMAGISTICE

↳ **Examinarea ecografică** în timp real este cea mai utilizată tehnică imagistică, care poate fi efectuată la patul bolnavului, în câteva minute, putându-se obţine informaţii diagnostice privind:

- leziuni focale începând de la dimensiuni cu diametrul sub 1cm (tumori primare, secundare, chişti etc.) (fig. 2 a, b, c, d)
- leziuni sugestive pentru obstrucţie biliară: căi biliare intrahepatice dilatate, coledoc peste 7 mm, imagini sugestive pentru calculi intracoledocieni ;
- litiază veziculară;
- semne sugestive pentru ciroză hepatică: nodularitatea parenchimului, contur boselat, dilatarea sistemului port, evidenţierea circulaţiei colaterale porto-sistemice, inversarea fluxului port (funţie doppler);
- ascita;
- semne sugestive pentru sindromul Budd-Chiari: lipsa de evidenţiere a venelor suprahepatice;
- permeabilitatea sistemului port sau prezenţa unor trombi portali;
- adenopatii în hilul hepatic.

*Ecografia Doppler* adaugă la aceste date, informaţii mai exacte asupra sistemului vascular hepatic şi asupra permeabilităţii şi direcţiei de flux, precum şi a debitelor. Aceste informaţii sunt utile mai ales în cazul urmăririi comportamentului unui şunt porto-sistemic transjugular, sau a unei grefe hepatice.

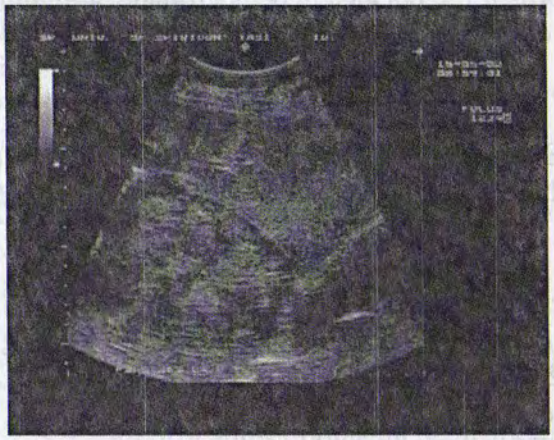


**Fig. 23** Aspect ecografic sugestiv de formaţiune expansivă tumorală
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

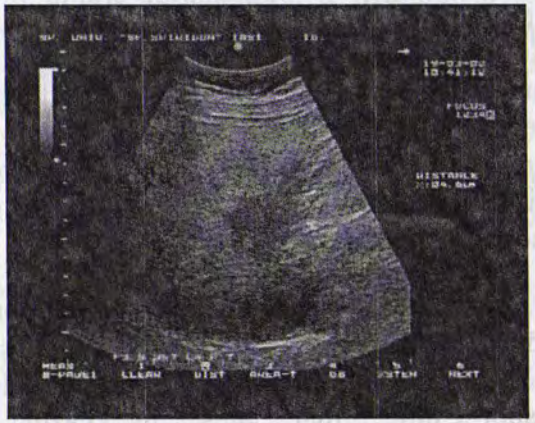


**Fig. 24** Aspect ecografic sugestiv de plajă de steatoză
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*





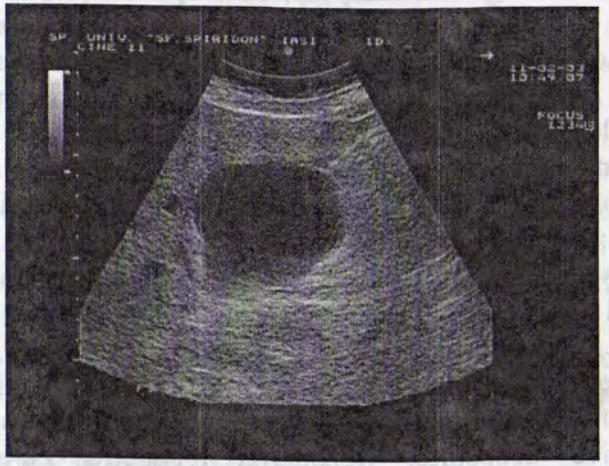


**Fig. 25** Aspect ecografic sugestiv de imagine transonică (chist)
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

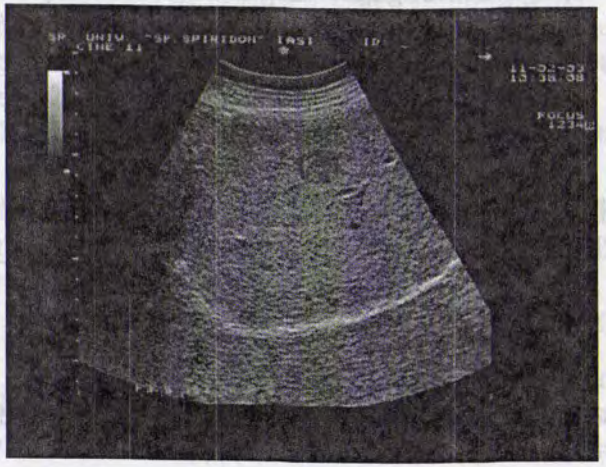


**Fig. 26** Aspect ecografic sugestiv de hepatom incipient
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

↳ **Tomografia computerizată spirală** (care a înlocuit-o pe cea standard) permite reconstrucţia tridimensională a secţiunilor şi obţinerea unor date mai detaliate, în special asupra vaselor mici. Este utilă în identificarea şi în precizarea rapoartelor cu vasele şi organele vecine al tumorilor. Este utilă în diagnosticul diferenţial în cazul formaţiunilor hepatice înlocuitoare de spaţiu descrise de ecografie, identificând cu precizie abcesul, hemangiomul cavernos, tumorile etc. Are valoare şi în afecţiunile caracterizate prin depuneri difuze de fier indicând o densitate crescută. Valoarea în afecţiunile difuze ale ficatului nu este sensibil mai mare decât a ecografiei.

↳ **Rezonanţa magnetică** are o valoare similară cu a tomografiei, noile aparate şi dezvoltarea tehnicii deschizând însă perspective deosebite. Rezonanţa magnetică şi-a dovedit valoarea, înlocuind *colangiopancreatografia endoscopică retrogradă* diagnostică în investigarea căilor biliare. Una din indicaţiile majore o reprezintă icterul obstructiv.

Ce tip de investigaţie imagistică se foloseşte în prima etapă de diagnostic şi care în treapta a doua depinde de suspiciunea clinică, posibilităţile tehnice şi experienţa centrului. Ecografia se recomandă de rutină, aceasta putând să elucideze diagnosticul în peste jumătate din cazuri.

## HEPATOMEGALIA. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL HEPATOMEGALIILOR

### TOPOGRAFIA NORMALĂ A FICATULUI:

- marginea superioară a lobului drept este situată cu 1 cm sub mamelonul drept sau la 2cm medial de linia medioclaviculară la nivelul coastei a Va;

- marginea superioară a lobului stâng este situată la 2 cm sub mamelonul stâng sau pe linia medio-claviculară la nivelul marginii superioare a coastei a VI a (numai diafragmul separă ficatul de apex);





- marginea inferioară are o direcţie oblică în sus, de la nivelul coastei a IX a în dreapta la nivelul cartilajului coastei a VIII-a stângi. Pe linia mamelonară dreaptă marginea inferioară este la 2cm sub rebordul costal, iar linia mediană o trece la mijlocul distanţei dintre apendicele xifoid şi ombilic; lobul stâng se extinde circa 5cm la stânga de stern.

Vezicula biliară este situată la unirea marginii externe a drepţilor abdominali cu rebordul costal drept (cartilajul IX drept) (sau la unirea liniei care trece prin spina iliacă stângă şi ombilic cu rebordul costal).

La inspir profund, ficatul coboară cu 2-3 cm; este palpabilă marginea inferioară cu ajutorul acestei manevre.

## HEPATOMEGALIA

*Definiţie.* Hepatomegalia se defineşte palpatoriu, când marginea inferioară a ficatului este localizată la mai mult de 2 cm de rebordul costal (diagnostic diferenţial cu diafragmul coborât din emfizem) sau percutoriu când matitatea hepatică depăşeşte 14 cm ori ecografic când diametrul longitudinal la nivelul liniei medioclaviculare este mai mare de 15 cm.

Hepatomegalia este un semn cardinal, întâlnit atât în boli hepatice cât şi extrahepatice.

Hepatomegalia trebuie diferenţiată de coborârea diafragmului din emfizem, abces subfrenic sau de prezenţa unui lob anormal (Riedel, frecvent la femei).

### CLASIFICARE

Hepatomegalia poate fi difuză sau circumscrisă, după cum implică tot parenchimul hepatic sau numai porţiuni a acestuia.

### PATOGENEZĂ

*1. Replicarea celulară.* O hepatomegalie difuză poate fi datorată, destul de rar, replicării hepatocitelor prin hiperplazie

excesivă după o necroză extensivă sau după rezecţii hepatice parţiale. În boli sistemice hematologice, hepatomegalia apare datorită faptului că ficatul devine unul din sediile hematopoezei extramedulare. O mărire a volumului ficatului poate apărea şi prin infiltrare cu celule limfohistiocitare ca urmare a unor infecţii bacteriene sau virale.

*2. Lărgirea structurilor celulare.* Creşterea volumului celulelor sinusoidale şi a hepatocitelor se poate datora fie prin mărirea structurilor celulare (celule Kupffer, reticul endoplasmatic), fie prin stocarea unor substanţe (grăsimi, glicogen, colesterol, fier, cupru, mucopolizaharide, proteine etc.).

*3. Lărgirea spaţiului extracelular.* Staza sanghină în sinusoide şi în spaţiul Disse întâlnită în insuficienţa ventriculară dreaptă, insuficienţa tricuspidiană (hepatomegalie pulsatilă), sindromul Budd Chiari, boala veno-ocluzivă, pericardita constrictivă determină hepatomegalie. Hiperemia inflamatorie din hepatita acută virală induce creşterea dimensiunilor ficatului. Defectul de formare sau drenare a bilei sau limfei asociază hepatomegalie.

*4.* De asemenea, *mărirea volumului matricei extracelulare* prin producţie de proteoglicani, colagen, elastină etc. se poate manifesta cu hepatomegalie.

*5. Procese înlocuitoare de spaţiu circumscrise.* Orice proces înlocuitor de spaţiu de tipul chiştilor (hidatici, solitari, din boala polichistică), tumorilor benigne sau maligne (primare sau secundare) determină hepatomegalie circumscrisă sau chiar difuză.

## ETIOLOGIE

Cauzele hepatomegaliei sunt diverse, fiind atât hepatice cât şi sistemice (tab. 28).





*Tabelul 28*

**Cauzele hepatomegaliei**

| | |
|---|---|
| Boli hepatice inflamatorii | Hepatită acută virală<br>Hepatită alcoolică<br>Hepatită acută autoimună<br>Sepsis<br>Tuberculoză miliară<br>Parazitoze<br>Abces hepatic<br>Colangită |
| Boli cronice hepatice | Hepatită cronică<br>Ciroză hepatică<br>Granulomatoze hepatice |
| Boli metabolice, toxice | Steatoză<br>Porfirie<br>Amiloidoze |
| Boli vasculare | Ficat de stază<br>Insuficienţă cardiacă dreaptă<br>Pericardită constrictivă<br>Sindrom Budd Chiari<br>Boală veno-ocluzivă<br>Boli arteriale |
| Tumori | Tumori benigne (inclusiv chişti)<br>Tumori maligne primare sau secundare |
| Boli biliare | Obstrucţie biliară<br>Colangită primară<br>Colestază<br>Sindrom Byler |
| Boli congenitale | Boli de stocaj (hemocromatoză, Wilson, amiloidoză, glicogenoză, tirozinemia, etc.)<br>Malformaţii |
| Boli hematologice sistemice | Limfoame, leucemii |

Elementele care trebuie considerate în descrierea unei hepatomegalii sunt: mărimea, viteza de creştere, sensibilitatea, suprafaţa, marginea, consistenţa, existenţa stigmatelor sugestive pentru o boală cronică de ficat sau una sistemică.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

### *Variante de hepatomegalie*

***1.Hepatomegalia din ciroza hepatică:*** ficat mărit moderat de volum (spre sfârşitul bolii, ficatul se micşorează), nedureros, cu suprafaţă neregulată, margine ascuţită, consistenţă fermă şi mobil cu mişcările respiratorii.

Stigmatele cutaneo-mucoase sugestive pentru ciroza hepatică întăresc diagnosticul.

### *2. Hepatomegalia tumorală*

*2.a. Hepatomegalia din cancerul primitiv hepatic*: mărire parţială sau globală importantă şi rapidă a ficatului, consistenţă dură, suprafaţă neregulată, de regulă dureroasă (posibil şi nedureroasă), aproape fixă cu mişcările respiratorii; un suflu prehepatic poate fi uneori ascultat.

*2.b.Hepatomegalia din cancerul hepatic secundar, metastatic*: creşterea rapidă, în general globală a ficatului, dureroasă, cu suprafaţa neregulată, consistenţa dură; semnele tumorii primare sunt uneori evidente.

*2.c. Hepatomegalia din tumorile benigne* este în general izolată, nedureroasă, creşte foarte lent, suprafaţa ficatului este neregulată, de consistenţă variabilă şi rămâne mobilă cu mişcările respiratorii.

*2.d. Hepatomegalia din chistul hidatic*: izolată, variabilă ca dimensiuni, nedureroasă, suprafaţă netedă, senzaţie de elasticitate la palpare.





*2.e. Hepatomegalia din abcesul hepatic*: moderată sau voluminoasă, frecvent localizată la lobul drept, foarte dureroasă şi asociată cu stare septică.

### *3. Hepatomegalia de stază*

*3.a. Hepatomegalia din staza biliară* este variabilă ca dimensiuni, nedureroasă, netedă, regulată, fermă sau dură şi asociată cu icter.

*3. b. Hepatomegalia din staza venoasă* este variabilă ca dimensiuni (cu creştere şi scădere în acordeon în funcţie de controlul afecţiunii răspunzătoare), globală, dureroasă spontan şi la palpare, consistenţă elastică, asociată cu reflux hepato-jugular.

***4. Hepatomegalia de stocaj*** este variabilă ca volum, nedureroasă, netedă, fermă şi asociată cu semnele bolii de bază.

Examenele paraclinice indicate pentru diagnosticul diferenţial al unei hepatomegalii sunt biochimice, hematologice, imunologice şi imagistice. În ceea ce priveşte tehnicile imagistice se începe cu ecografia (precizează cu certitudine hepatomegalia, caracterul difuz sau circumscris, structura omogenă sau neomogenă, formaţiuni înlocuitoare de spaţiu, staza biliară sau venoasă etc.), urmând, după caz, tomografia computerizată, rezonanţa magnetică, angiografia. Dacă diagnosticul nu este elucidat se poate apela la laparoscopie diagnostică sau puncţie biopsie hepatică.

# CAPITOLUL 7

# HEPATITELE CRONICE

*Definiţie:* Hepatitele cronice (HC) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni cu o varietate de etiologii, patogeneză, grad de activitate, stadiu de evoluţie, dar cu un tablou histologic asemănător constituit din infiltrate limfo-plasmocitare cu grade diferite de necroză hepatocitară focală, periportală, zonală sau confluentă, cu sau fără fibroză, care evoluează de cel puţin 6-12 luni. Mai simplu, hepatita cronică poate fi definită ca o reacţie inflamatorie cronică a ficatului care poate evolua atât spre vindecare vicioasă (fibroză) cât şi spre ciroză hepatică.

## CLASIFICARE

*Clasificarea* hepatitelor cronice se face după mai multe criterii:

I. *Etiologie*: a) HC virale (B;C;D ); b) HC toxică (alcool, medicamente, produse chimice); c) HC autoimună; d) HC metabolice (Wilson, hemocromatoză, deficit de alfa 1-antitripsina, a-betalipoproteinemia etc.); e) HC criptogenetice.

II. *Activitate necroinflamatorie* (scor HAI, Knodell-Ishak - tabel 1) evaluată prin examen histologic al fragmentului hepatic obţinut prin PBH. Gradul de activitate necroinflamatorie exprimă următoarele elemente: necroza periportală, pierderea integrităţii membranei limitante (aşa numita *piece-meal necrosis*), prezenţa şi gradul necrozei confluente, care uneşte structurile vasculare formând punţi (*bridging necrosis*), gradul de necroză focală, inflamaţia portală. În scorul de activitate este cuprins şi elementul care descrie stadiul: *fibroza.* Pentru clinicianul care nu are acces





întotdeauna la examenul histologic, parametrii biochimici care pot furniza informaţii asupra activităţii sunt: creşterea TGP, TGO, GDH, creşterea gamma globulinelor, imunoglobulinelor, indicele de Rittis.

III. *Stadiul afecţiunii*, etapa de evoluţie a afecţiunii, se măsoară prin *fibroză.* Fibroza, când este prezentă, poate fi periportală, în formă de *punţi* (bridging) *porto-portale,* sau *porto-centrale,* precum şi la nivelul *capsulei lui Glisson* (tab.29).

*Tabelul 29*

**Scorul de activitate histologică HAI (Knodell-Ishak) şi al fibrozei**

| Elementul histologic | Severitate | Scorul |
|---|---|---|
| **1. Necroză periportală, inclusiv *piecemeal necrosis* (PN) şi /ori *bridging necrosis (BN)*** | Absentă | 0 |
| | PN discretă | 1 |
| | PN moderată | 3 |
| | PN marcată | 4 |
| | PN moderată+BN | 5 |
| | PN marcată+BN | 6 |
| | Necroză multilobulară | 10 |
| **2. Necroză intralobulară** | Absentă | 0 |
| | Discretă | 1 |
| | Moderată | 3 |
| | Marcată | 4 |
| **3. Inflamaţie portală** | Absentă | 0 |
| | Discretă | 1 |
| | Moderată | 3 |
| | Marcată | 4 |
| **4. Stadiul fibrozei** | Absentă | 0 |
| | Fibroză periportală discretă | 1 |
| | *Bridging fibrosis* porto-portală | 3 |
| | Ciroză | 4 |
| | | scor maxim=22 |

În această clasificare, evaluarea histologică, scorul necro-inflamator (1-3) măsoară *evolutivitatea bolii*, iar scorul de stadiu (fibroză sau remodelare) măsoară *progresia* realizată de boală.

Evaluarea histologică şi stabilirea scorului are rol important în evaluarea tratamentului în hepatitele virale.

Un rezultat histologic trebuie încadrat în tabloul clinic al pacientului şi judecat ca atare. Nu trebuie uitat că *biopsia* reprezintă evaluarea unui moment şi a unei regiuni limitate din ficat şi că pot exista variaţii foarte mari de la o regiune a ficatului la alta.

În funcţie de scorul stabilit, hepatita cronică este diagnosticată astfel:

- minimă - scor 1-3;
- uşoară - scor 4-8;
- moderată - scor 9-12;
- severă - scor 13-18.

O terminologie mai bine cunoscută clinicianului, intrată în practică de mai multe decade este: *a) hepatită minimă; b) hepatită cronică persistentă cu variantele: 1. hepatită cronică lobulară* şi *2. hepatită cronică septală; c) hepatită cronică activă* cu două tipuri: *1. cu evoluţie moderată* şi *2. cu evoluţie severă.* Această clasificare are drept criteriu de bază tot histologia. Are avantajul că este folosită de o perioadă mai lungă de timp şi s-au putut face corelaţii clare cu tabloul clinic, biochimic şi mai ales cu evoluţia bolii.

• *Hepatita cronică persistentă (HCP)* se caracterizează histologic prin infiltrat inflamator format din mononucleare localizat în spaţiul port; membrana limitantă este integră şi nu există prelungiri ale procesului inflamator în lobul, hepatocitele pot fi aşezate în *piatră de pavaj* (aspect care sugerează regenerarea), fibroza este absentă sau minimă, periportală. Bolnavii sunt a- sau pauci-simptomatici (astenie, anorexie, greaţă), examenul fizic este normal, sau se observă hepatomegalie moderată şi stigmatele cutaneo-mucoase de boală hepatică cronică lipsesc. Nivelul *transaminazelor* este normal





sau uşor crescut. Evoluţia bolii spre un grad mai mare de activitate sau ciroză este considerată puţin probabilă pentru hepatitele de alte etiologii decât virale. În cazul HC virale, în special *virală C,* evoluţia spre *ciroză* nu poate fi considerată imposibilă. HCP primeşte în scorul HAI atributul de activitate minimă sau uşoară iar pentru stadiu (fibroză) 0 sau 1. Varianta de *hepatită cronică lobulară* prezintă în plus faţă de descrierea anterioară zone de *inflamaţie şi necroză în lobul. Tabloul clinic şi biochimic* este asemănător cu cel descris anterior; poate prezenta pusee de activitate, cu creşterea bruscă a transaminazelor şi agravare tranzitorie a histologiei. În clasificarea HAI ar fi numită ca activitate uşoară sau moderată, iar ca stadiu 0 sau 1 (fibroză absentă sau minimă). Evolutivitatea este similară cu a formei deja descrise.

• *Hepatita cronică activă (HCA)* este recunoscută ca un proces evolutiv, cu *necroză hepatică,* portală/periportală continuă, inflamaţie lobulară şi necroză. *Histologic* se descriu: infiltrat inflamator în spaţiu port, dar şi cu extensie în lobul; distrugerea hepatocitelor situate la periferia lobulului, erodarea membranei limitante formând aspectul de *piece-meal necrosis* (PN); *septuri fibroase* care pornesc din spaţiu port spre lobul, izolând insule de parenchim; *aspecte regenerative* cu hepatocite în rozete şi pseudolobuli; *bridging–necrosis* (BN) (în formele cu severitate mai mare), fibroză (2,3). Este de remarcat că cel puţin 10% din cei cu HCA au la momentul diagnosticului *arii* care se încadrează în diagnosticul de *ciroză. Tabloul clinic* al pacienţilor cu HCA poate fi şters, dar marea majoritate au cel puţin *astenie,* uneori semne de *hipertensiune portală, stigmate cutanate, transaminazele* tind să fie mai *mari* şi *hiperbilirubinemie.* Evoluţia spre ciroză este frecventă mai ales la cei cu BN şi fibroză extensivă. Scorul HAI este la acest tip între uşor şi sever cu fibroză 1-4.

## DIAGNOSTICUL HEPATITELOR CRONICE

*Tabloul clinic* poate fi şters, pacientul având HC cu o *evoluţie asimptomatică* şi să fie diagnosticat fortuit. Alteori evoluţia este *simptomatică*, pe primul plan situându-se *astenia, jenă în hipocondrul drept, stare generală influenţată, anorexie, intoleranţă la unele alimente, meteorism.* Simptomele sunt nespecifice. Examenul fizic evidenţiază stigmatele cutaneo-mucoase sugestive pentru hepatopatie cronică şi hepatomegalie. Episoadele de intensificare a activităţii se asociază cu icter.

• *Examenele de laborator.*

Testele biochimice uzuale indică valori crescute ale TGP, TGO, GDH, GGT, FA (ultimele două în formele colestatice); colinesteraza serică este scăzută, gamma globulinele crescute. Creşterea transaminazelor corespunde activităţii inflamatorii, iar a gamma globulinelor cu activitatea mezenchimală şi fibroza. La acest stadiu se poate preciza doar existenţa unei hepatite cronice, dar nu şi etiologia. Trebuie efectuaţi *markerii virusologici, imunologici,* etc.

• *Histologia* prin *puncţie biopsie* sub control laparoscopic (rar posibilă, dar cu sensibilitate şi specificitate de 98% faţă de 75% când fragmentul este obţinut percutan) este utilă pentru încadrarea afecţiunii şi poate da indicaţii asupra etiologiei.

• *Examenele imagistice* cu excepţia unor cazuri selecţionate când CRPE poate fi utilă (colangită sclerozantă) nu sunt valoroase în diagnosticul HC. Totuşi, ecografia se utilizează de rutină pentru afecţiuni colestatice, excluderea cirozei hepatice, a formaţiunilor expansive şi ca metodă de supraveghere pentru diagnosticul precoce al unui cancer hepatocelular.

## EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

***Evoluţia naturală şi prognosticul*** depind de etiologie, gradul de activitate (în particular necroza hepatocitară), disponibilitatea unui tratament, vârstă. HC evoluează spre ciroză





(2% pe an), cu o frecvenţă de 15-20% la 5 ani de evoluţie. Există şi remisiuni spontane cu vindecare vicioasă (fibroză).

O complicaţie notabilă a HC, mai ales virale, este *cancerul hepatocelular* care apare cu o incidenţă de 3-5%/an. Nu este obligatorie trecerea prin stadiul de ciroză pentru apariţia cancerului.

## PARTICULARITĂŢI ALE DIFERITELOR TIPURI DE HEPATITĂ CRONICĂ

## I. HEPATITELE CRONICE VIRALE

Marea majoritate a HC sunt de etiologie virală; virusurile hepatitice B, D şi C reprezintă principalii factori etiologici ai acestei afecţiuni.

Principalele virusuri hepatitice sunt prezentate în tab. 30.

### *1. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B*

În lume există peste 300 milioane de pacienţi cu infecţie cronică cu VHB. Odată cu campania de vaccinare şi controlul atent al produselor de sânge se speră că prevalenţa acestei infecţii va scădea.

Marea majoritate a pacienţilor au avut o hepatită acută cunoscută. Riscul mediu de cronicizare a infecţiei este de 5-10%, fiind mai frecvent la bărbaţi. La copiii născuţi din mame purtătoare de AgHBs care prezintă AgHBe + riscul de cronicizare este de 80-90%. Un răspuns imunologic deficitar favorizează cronicizarea. Diagnosticul serologic al infecţiei cu VHB.

*Evoluția markerilor virali la un pacient*

La primul contact cu VHB, o persoană anterior sănătoasă dezvoltă o *hepatită acută*, după care în câteva săptămâni elimină antigenul din ser complet. Elementul cheie în *clearence*-ul viral este producerea anticorpilor; cu cât mai florid este atacul original, cu atât mai mic este riscul de cronicizare

Un nou născut, sau o persoană cu imunitate scăzută prezintă o toleranță imună care permite prezența unei cantități mari de ADN-VHB, AgHBe fără injurie hepatică (transaminaze normale, histologic eventual hepatită cronică ușoară sau moderată). La copilul mare, sau la tânăr apare etapa de *clearence* imunologic: ADN VHB diminuă în ser, AgHBe persistă, sunt prezentate la suprafața hepatocitelor antigene diverse, în principal AgHBc; se produce o agravare rapidă a inflamației hepatice. La pacienți mai vârstnici infecția devine tăcută, ADN VHB este scăzut, AgHBe absent, Ac antiHBe prezenți. Mai târziu în evoluție, hepatocitul secretă AgHBs, dar nu și markerii *core (AgHBc).* Transaminazele sunt normale sau moderat crescute, histologia este sugestivă de hepatită cronică inactivă, ciroză sau carcinom hepatocelular.

Evoluția infecției cronice este în etape (caracterizate prin toleranță imunologică, urmate în timp de recunoaștere imunologică cu inițierea procesului de *clearence*); în stadiul de *clearence,* dacă răspunsul imunologic este puternic, se poate realiza eliminarea virusului; dacă nu, se produce numai o creștere a activității necroinflamatorii cu agravarea afecțiunii. Mai multe episoade de acest tip pot surveni, fiecare lăsând în urmă sechelele încercărilor de curățare a virusului, care se traduc histologic prin inflamație, fibroză, distrugerea arhitecturii normale.

AgHBs - apare în plasmă la 6 săptămâni după infecție și dispare la 3 luni în mod normal; persistența după 6 luni semnează statutul de purtător cronic.

Ac anti-HBs apar la 3 luni de la puseul acut și consemnează imunitatea. AgHBs și Ac-antiHBs pot coexista în 10% din cazuri.



*Tabelul 30*

**Virusurile hepatitice**

| Virus/ parametru | VHA | VHB | VHC | VHD | VHE |
|---|---|---|---|---|---|
| Genom | ARN | ADN | ARN | ARN | ARN |
| Familie | Picorna | Hepadna | Flavi | Viroid | Calici |
| Incubație (zile) | 15-45 | 30-180 | 15-150 | 30-180 | 15-60 |
| Transmisie | fecal-oral | sânge, salivă | sânge, salivă | sânge | fecal-oral |
| Episod acut | de funcție vârstă | sever, mediu | minim, mediu | mediu, sever | mediu |
| Dg. episod acut | IgM anti-VHA | IgM anti-HBc AgHBs ADN-VHB | Ac anti-VHC ARN-VHC | IgM-antiVHD | IgM-antiVHE |
| TGP (episod acut) | 800-1000 | 1000-1500 | 300-800 | 1000-1500 | 800-1000 |
| Vaccin | da | da | nu | nu | nu |
| Cronicitate | nu | da | da | da | nu |
| Tratament | simptomatic | antiviral (interferon, lamivudină, adefovir) | antiviral (interferon, ribavirină) | simptomatic, antiviral(?) | simptomatic |

AgHBe - semn de replicare virală şi infecţiozitate; dispare după 10 săptămâni, iar dacă persistă înseamnă *cronicizare*.

Ac anti-HBe sunt markeri de infecţiozitate joasă şi erau consideraţi ca semn de vindecare. Pot fi prezenţi în infecţie cronică (mutant pre-core).

AgHBc nu poate fi detectat în circulaţie. IgM anti-HBc consemnează infecţia acută (detectat după ce AgHBs a fost înlăturat din plasmă). Persistenţa IgM anti-HBc poate fi întâlnită şi în infecţia cronică. Clasic în infecţia cronică se regăsesc IgG anti-HBc, fără anti-HBs. Ac anti-HBs asociaţi cu IgG anti-HBc semnifică infecţie în antecedente.

ADN VHB detectat prin PCR este cel mai fidel semn de replicare virală.

Pacienţii cu virus mutant pre-core au o constelaţie aparte de markeri serologici: AgHBe negativ, Ac anti–HBe pozitiv şi ADN VHB pozitiv.

*Tabelul 31*

**Spectrul tablourilor serologice în hepatita virală B**

| AgHBs | Anti-HBs | Anti-HBc | AgHBe | AntiHBe | Semnificaţie | Infecţiozitate |
|---|---|---|---|---|---|---|
| + | - | IgM | + | - | Infecţie acută, | +++ |
| + | - | IgG | + | - | Infecţie cronică | +++ |
| + | - | IgG | - | + | Infecţie acută-tardiv sau cronică | + |
| + | + | + | +/- | +/- | 1.AgHBs de un tip şi heterotopic anti-HBs 2.proces seroconversie AgHBs la anticorpi anti-HBs (rar) | - |





| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | - | IgM | +/- | +/- | infecţie acută (fereastra serologică) | + |
| | - | IgG | - | +/- | 1.purtător AgHBs cu titru scăzut | - |
| | + | IgG | - | +/- | 2.martor infecţie veche vindecată vindecare infecţie veche | |
| | + | - | - | - | imunizare prin vaccinare sau vindecare infecţie | - |

**Tabloul clinic** al pacientului cu *hepatită cronică B* variază de la cel *asimptomatic* la cel sever şi polimorf din ciroza hepatică constituită. Cu excepţia bolnavilor care dezvoltă hepatita cronică ca urmare a unui episod cunoscut de hepatită acută nerezolvat, restul au *debut insidios* cu instalarea progresivă a asteniei, hepatalgiilor de efort, inapetenţei, sindromului dispeptic biliar, subicterului sau icterului cu evoluţie ondulantă, cu exacerbări repetate ale simptomelor, care coincid cu replicare virală şi hepatocitoliză. Uneori aceste exacerbări sunt corelate cu seroconversia în sistemul HBe (atât în sensul dispariţiei AgHBe cu apariţia Ac anti-HBe cât şi în sens invers). Alţi factori responsabili de exacerbări sunt suprainfecţia cu virus D sau C. O varietate de manifestări extradigestive poate apărea în cursul infecţiei cu VHB, care trebuie să ridice suspiciunea unei hepatite. Aceste manifestări (tab. 32) pot apărea în absenţa unei boli hepatice manifeste şi pot părea afecţiuni independente. Marea majoritate a acestor afecţiuni se datorează complexelor imune circulante.

*Tabelul 32*

**Manifestări extradigestive în cadrul infecției VHB**

| Tip boală | Afecțiunea |
|---|---|
| Acută | Boala serului<br>Panarterita nodoasă<br>Glomerulonefrită<br>Crioglobulinemie<br>Acrodermatită papuloasă |
| Cronică | Panarterita nodoasă<br>Glomerulonefrită<br>Membranoasă<br>Membrano-proliferativă<br>Mesangial-proliferativă |

*Examenele de laborator* variază de la un pacient la altul; pot fi normale sau transaminazele, β-l şi γ-globulinele pot fi crescute moderat (mai puțin de 2xN). Anticorpii anti fibră musculară pot fi prezenți în titru scăzut. Anticorpii antimitocondriali sunt absenți.

*Examenul histologic* este util la pacienții care prezintă hepatocitoliză, la cei la care se detectează ADN viral în plasmă sau o structură neomogenă a ficatului la ecografie. La pacienții cu biochimie normală se recomandă supravegherea. Histologia încadrează boala într-un scor, stadiu de activitate şi boală. Furnizează şi elemente specifice etiologiei: prezența AgHBs prin evidențierea celulelor "ground glass" în colorații cu orceină, sau a AgHBc prin imunoperoxidază.

## EVOLUȚIE. PROGNOSTIC

Un pacient purtător de AgHBs poate rămâne în *stadiu silențios toată viața* sau să dezvolte *hepatită cronică* care poate să evolueze spre *ciroză hepatică* cu toate complicațiile, inclusiv *cancer hepatocelular*; dintre pacienții cu hepatită cronică se selecționează câțiva care dezvoltă cancer din acest stadiu, fără a dezvolta întâi ciroza *(fig. 27)*.



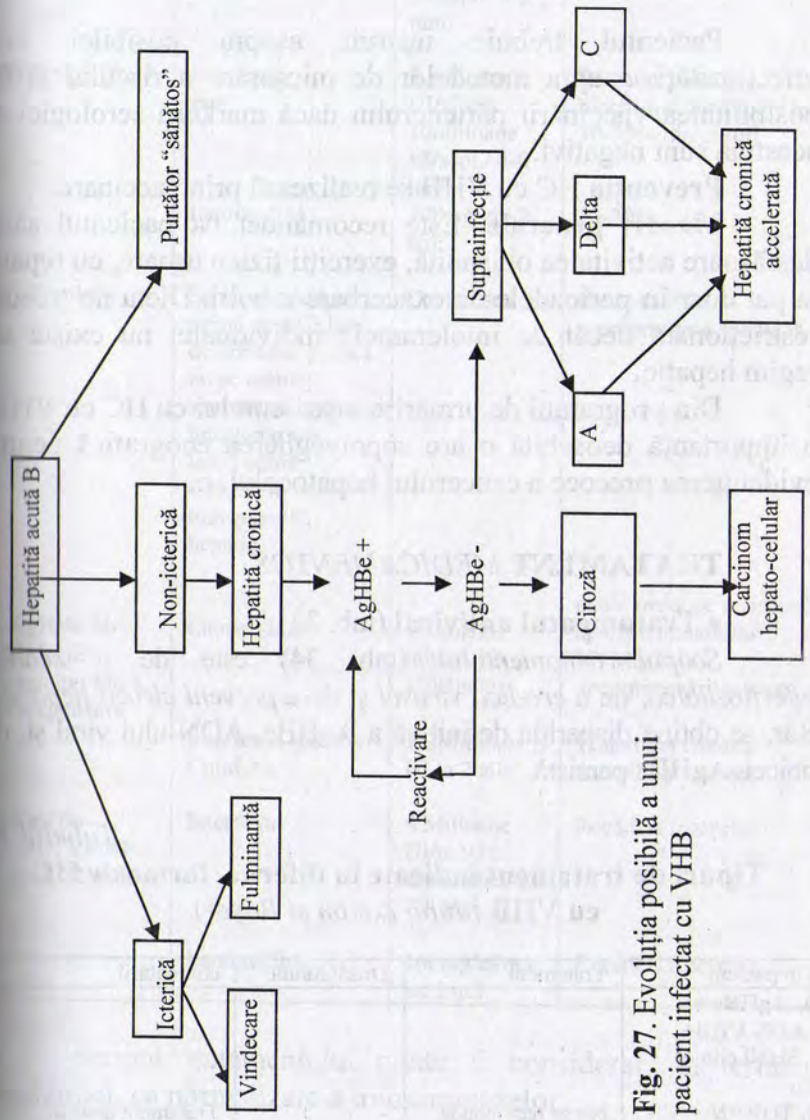



**Fig. 27.** Evoluția posibilă a unui pacient infectat cu VHB

Prognosticul este corelat cu aspectul histologic.

## TRATAMENT

Pacientul trebuie instruit asupra posibilei sale infecţiozităţi, asupra metodelor de micşorare a riscului şi de posibilitatea vaccinării partenerului dacă markerii serologici ai acestuia sunt negativi.

**Prevenţia** HC cu VHB se realizează prin vaccinare.

**Masuri generale**. Este recomandat ca pacientul să-şi desfăşoare activitatea obişnuită, exerciţii fizice uşoare, cu repaus la pat doar în perioadele de exacerbare a bolii. Dieta nu trebuie restricţionată decât de intoleranţele individuale; nu există un regim hepatic.

Din programul de urmărire a pacientului cu HC cu VHB, o importanţă deosebită o are supravegherea ecografică pentru evidenţierea precoce a cancerului hepatocelular.

## TRATAMENT *MEDICAMENTOS*

• **Tratamentul antiviral** (tab. 33)

*Scopul tratamentului* (tab. 34) este de a *scădea infecţiozitatea,* de a *eradica virusul* şi de a *preveni ciroza hepatică*. Rar, se obţine dispariţia definitivă a AgHBe, ADN-ului viral şi, de obicei, AgHBs persistă.

*Tabelul 33*

**Tipuri de tratament indicate în diferite forme de HC cu VHB** *(după Zakim şi Boyer)*

| Tip pacient | Tratament | Doză/durată | comentarii |
|---|---|---|---|
| **A. AgHBe + ADN VHB+** Stabil clinic Cu 1. TGP =N | Nu se recomandă | - | Tratament doar în protocoale de cercetare |





| | | | |
|---|---|---|---|
| 2.TGP≤2,5x N | Interferon, posibil precedat de corticoizi | 5 milioane UI/zi sau 10milioane x3/săpt./ 4-6 luni | Răspuns scăzut la tratament |
| 3.TGP=2,5-10xN | Interferon sau | 5 milioane UI/zi sau 10milioane x3/săpt./ 4-6 luni | Răspuns virologic, biochimic, histologic în 30-35% din cazuri |
| | Lamivudină | 100mg/zi –2 ani | 20-30% |
| 4.TGP>10xN | Se recomandă ca primă etapă 2 luni de urmărire şi dacă nu se remite spontan se instituie interferon sau lamivudină Consideră transplantul hepatic | Ca mai sus | Este posibilă seroconversia spontană |
| **B. AgHBe +/-** ADN VHB+ **Ciroză hepatică decompensată** | Lamivudină | 100mg/zi minim 52 săptămâni | poate produce rezistenţă, apariţia mutanţilor NYMMD, a decompensărilor acute |
| | Interferon (pentru Child A) | 1-2Milioane UI la 2 zile | Tratament riscant, complicaţii severe |
| **C. AgHBe - ADN VHB+ Stabil Clinic** | Interferon | 6 Milioane UI/m2/3x săptămână/12 -18 luni | Recăderi frecvente |
| | Lamivudină | 100mg/zi/minim 2 ani | Recăderi frecvente |

Scopul tratamentului poate fi considerat, în termeni biochimici, ca normalizare a transaminazelor.

*Tabelul 34*

**Scopul tratamentului HC VHB**

| Criteriu | Scop |
|---|---|
| Biochimic | Normalizarea transaminazelor |
| Virusologic | Seroconversie:<br>AgHBs→ anti-HBs<br>AgHBe→ anti-HBe<br>ADN VHB+ →ADN VHB- |
| Histologic | Vindecare histologică (defectuoasă)<br>Prevenirea cirozei şi a cancerului hepatocelular |

Se folosesc astăzi două substanţe cu *acţiune antivirală:* **interferonul-alfa şi lamivudina.** Nici unul din cele două medicamente acceptate nu este perfect.

**1. Tratamentul cu interferon**

*Interferonul-alfa* are acţiune antivirală directă, acţiune imunomodulatoare prin amplificarea prezentării antigenelor HLA clasa I şi a procesului de distrugere a hepatocitelor infectate.

*Indicaţii*: pacienţii cu probe biochimice alterate şi markeri de replicare virală pozitivi, asociate cu histologie sugestivă pentru HCA şi care nu au contraindicaţii pentru tratament (tab. 35). Pacientul ideal (cu cele mai bune şanse de răspuns favorabil) la tratamentul cu interferon este *femeie*, care se află la o perioadă *mai mică de 5 ani de la infecţie,* are valori *ale transaminazelor mari* (mai mari de 100UI/l), *valori mici ale viremiei* (<200pg/ml), AgHBe +, infecţia s-a produs la *vârstă adultă* şi nu prezintă alte noxe sau coinfecţii. Pacientul cu mici şanse la tratament are valori mici-medii ale transaminazelor (<100UI/l), valori mari ale viremiei (>200pg/ml), infecţie perinatală sau mai mult de 5 ani de la infecţie, depuneri de Fe în hepatocit, coinfecţii şi alte noxe (alcool).





*Tabelul 35*

**Contraindicaţiile tratamentului cu interferon alfa**

| | |
|---|---|
| Absolute | Ciroză hepatică decompensată (Child C)<br>Depresii, tendinţă la suicid, epilepsie<br>Boli autoimune<br>Sarcină<br>Boli extrahepatice severe (cardiace)<br>Trombocitopenia/leucopenia (<75 000/mmc; <3000/mmc)<br>Infecţii severe<br>Transplant renal<br>Cancer hepatocelular<br>Addicţie la droguri, alcool |
| Relative | Ciroză hepatică decompensată Child B<br>Ac antitiroidă +<br>Imunosupresie: trombocitopenie, leucopenia<br>Pacienţi dializaţi |

*Interferonul alfa* (Intron sau Ropheron) se administrează s.c. în doze de 10 miloane UIx3/săptămână sau 5milioane UI/zi timp de 16 săptămâni (se poate prelungi la 6 –12 luni). În cursul tratamentului 15% din pacienţi nu au nici un efect advers, 15% au efecte adverse serioase care determină oprirea tratamentului, iar restul au efecte adverse, dar nu atât de grave încât să determine oprirea tratamentului. *Efectele adverse* sunt variate (tab. 36); cele mai obişnuite sunt cele de tip pseudogripal care pot fi prevenite prin administrarea de paracetamol; cele mai severe sunt reprezentate de depresie cu tentativă de suicid. O altă problemă serioasă care apare în cursul tratamentului este *exacerbarea afecţiunilor autoimune latente* care nu au fost diagnosticate înaintea iniţierii interferonului (hepatite autoimune, tiroidite autoimune cu hipo- sau hiper-tiroidie); dozarea diverşilor autoanticorpi face parte integrantă din monitorizarea tratamentului.

*Tabelul 36*

**Efectele adverse al tratamentului cu interferon alfa**

| | |
|---|---|
| Precoce | Febră, mialgii, cefalee, curbatură (sindrom pseudogripal) |
| Tardive | *Diverse*: oboseală, anorexie, insomnie, diaree, scădere ponderală, alopecie, mialgie, artralgie, anosmie<br>*Hematologice* (leucopenie, trombocitopenie)<br>*Psihiatrice* (iritabilitate, labilitate afectivă, convulsii, depresii, tendinţă de suicid, pierderea libidoului, reacţii schizoide, modificări EEG)<br>*Infecţii* (tract urinar, respiratorii)<br>*Endocrinologice* (alterări ale funcţiei tiroidiene, hipercalcemie, rezistenţă la insulină)<br>*Imunologice* (imunopatii cu anticorpi diverşi, epanşament pleural, sarcoidoză)<br>*Medulare* (supresie medulară)<br>*Oftalmologice* (hemoragie retiniană, modificări de vedere)<br>*Cutanate* (necroză cutanată, agravarea lichenului plan şi a psoriazisului)<br>*Intestinale* (boală celiacă, enterită) |

În cursul terapiei, poate apărea o creştere a transaminazelor serice (săptămâna 8-10 de tratament) care semnifică de cele mai multe ori seroconversia în sistemul HBe cu distrugerea hepatocitelor care conţin virusuri în fază de replicare. Se crede că un astfel de fenomen stă la baza decompensărilor severe care pot apărea sub terapie cu interferon, la pacienţii cu ciroză hepatică. La sfârşitul tratamentului, se poate aproxima că mai puţin de 50% din pacienţi au beneficiat de pe urma acestuia (răspuns complet, parţial, susţinut sau nesusţinut).





Având în vedere multitudinea efectelor adverse, monitorizarea strictă a tratamentului este obligatorie:
- înaintea tratamentului: hemoleucogramă, TSH, glicemie, uree, creatinină, anticorpi antinucleari, antifibră musculară;
- în timpul tratamentului: hemoleucogramă, în săptămâna 2, 4 şi apoi lunar; TSH la 12 săptămâni, glicemie la 12 săptămâni.
- după tratament: TSH la 3 luni după tratament.

În cazul absenţei răspunsului la tratamentul cu interferon sau reactivării afecţiunii, se poate recurge la *mărirea dozei de interferon alfa,* înlocuirea interferonului standard *cu interferon pegylat* (PegIntron, Pegasys) care are *acţiune lungă;* necesită administrare săptămânală şi are avantajul realizării unui nivel plasmatic stabil al substanţei active. Cu interferon pegylat, rata de răspuns la tratament creşte cu circa 10%. Doza este de 180micrograme/săptămână pentru Pegasys şi 1,5micrograme /kgcorp/săptămână pentru PegIntron.

**2. Tratamentul cu lamivudină**

*Lamivudina* este un analog nucleozidic care *inhibă transcriptaza şi polimeraza ADN VHB,* enzime necesare pentru replicarea virală. Doza administrată uzual este de 100mg/zi, pe o perioadă de minimum 2 ani. La sfârşitul unui an de tratament 45% din pacienţi devin ADN negativi cu transaminaze normale, dar numai 15-20% rămân negativi la 16 săptămâni de la întrerupere. Efectul lamivudinei este de scădere a replicării, dar nu eliminarea virusului, cu efect în îmbunătăţirea probelor biochimice şi a histologiei (scăderea activităţii necroinflamatorii şi a fibrozei). Se indică tratamentul cu lamivudină cu precădere, la pacienţii cu transaminaze foarte mari, care au şansa cea mai mare de răspuns la tratament.

Lamivudina nu are efecte adverse notabile şi nici contraindicaţii. Poate fi indicată şi în ciroze hepatice, (existând însă riscul decompensării sub tratament), precum şi pretransplant, pentru a micşora riscul de reinfecţie a grefonului.

*Rezistența la lamivudină* se instalează la 27% din pacienți la 1 an și la 58% după 2 ani de terapie. Aceasta apare datorită mutațiilor apărute în zona YMDD; virusuri mutante au rezistență la lamivudină, dar replicarea lor este deficitară, rămânând totuși patologici și putând fi sursa unor reactivări ale bolii.

Alt medicament antiviral propus pentru HC cu VHB este *adefovir dipivoxil* care are însă efecte adverse renale și lobucavir a cărui folosință este limitată de unele efecte carcinogenetice.

**3. Terapia adjuvantă.** Tratamentele antivirale, care teoretic dau cele mai multe satisfacții terapeutice sunt departe de a fi perfecte (efecte parțiale sau lipsă de răspuns, efecte adverse, preț de cost mare). Se admite folosirea unor tratamente adjuvante care nu au efecte adverse, care cel puțin probabil au efecte terapeutice și care sunt cost-eficiente.

*1. Flebotomia* este indicată când nivelul sideremiei și al feritinei sunt crescute (30% din pacienții cu VHB și VHC); scăderea sideremiei îmbunătățește răspunsul la tratamentul cu interferon. Același efect îl are și ceaiul negru, acționând prin scăderea absorbției intestinale a fierului).

*2. Acidul ursodeoxicolic* acționează ca imunomodulator și scade nivelul transaminazelor, atât în HC cu VHB, cât și în cea cu VHC.

*3. Fosfolipidele esențiale* (Essentiale), Silimarina (Silimarină, Legalon), vitamina E, colchicina (antifibrotic), indometacinul sunt folosite cu răspunsuri variabile.

## *2. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D*

*Virusul D* este un virus RNA care necesită pentru replicare existența *virusului B.*

Infecția poate afecta pe toți purtătorii de VHB, fiind mai frecventă la cei care folosesc droguri i.v., la personalul sanitar, la hemofilici și transfuzați. Are o prevalență mare în sudul Europei, Balcani și Orientul Mijlociu. Incidența este în scădere datorită vaccinării contra VHB.





Diagnosticul hepatitei cronice D diferă în funcție de tipul de relație cu infecția cu VHB:

*Coinfecție.* Diagnosticul serologic se bazează pe prezența în fază acută a IgM anti-HBc și a IgM anti-VHD. Apar la 1 săptămână de la infecție, iar IgM anti-VHD dispar la 6-12 săptămâni fiind înlocuite de IgG (poate exista o fereastră liberă de Ig anti-VHD care poate crea confuzii). Persistența IgM anti-VHD anunță cronicizarea. *Tabloul clinic* în acest tip de infecție este cel al hepatitei acute B; de obicei, infecția cu VHD este autolimitată. Se pot uneori observa 2 vârfuri ale creșterii transaminazelor, al doilea fiind datorat VHD.

*Suprainfecție.* Această condiție se caracterizează prin prezența precoce a IgM anti-VHD, dar și a IgG anti-VHD la un pacient cu IgM anti-VHB absenți, sau cu titru scăzut. La pacienții cu hepatită cronică sau ciroză, IgM anti-VHD persistă. *Tabloul clinic* îmbracă aspectul de *hepatită acută* sau de *hepatită fulminantă,* sau de *reactivare a afecțiunii* la un pacient cunoscut cu VHB până atunci stabil. Infecția cu VHD, duce la scăderea sintezei VHB, pacienții fiind de obicei AgHBe-, ADN VHB sau chiar într-o mică proporție pierzând AgHBs. Pot apărea episoade de reactivare virală D, cu viremii înalte. Suprainfecția VHD este factor de prognostic nefavorabil, deseori grăbind evoluția spre ciroză.

Histologic, aspectul este de HC activă cu BN, corpi acidofili și prezența Ag Delta în nuclei (imunoperoxidază).

*Prevenția* se realizează prin vaccinarea contra VHB.

**Tratamentul antiviral** disponibil are rezultate nesatisfăcătoare. Interferonul la doze mai mari decât în infecția cu VHB, ca dealtfel și lamivudina nu îmbunătățesc notabil evoluția bolii.

## *3.HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C*

*Hepatita cronică virală C* este o afecțiune relativ recent identificată și caracterizată. Până la identificarea virusului C, existența celui de-al treilea tip de hepatită, pe lângă cele cunoscute la momentul respectiv (A și B) era susținută de

realitatea clinică, care a impus numele de hepatită nonA nonB. VHC reprezintă o problemă de sănătate publică, prevalența globală fiind de 3%, incidența de 1-3/100 000/an şi este răspunzător de 20% din cazurile de hepatită acută, 70% din HC, 40% din cirozele hepatice şi 30% din transplantele hepatice.

*Virusul hepatitei C* este un virus ARN caracterizat prin 6 genotipuri majore (cunoaşterea lor este importantă deoarece este predictivă pentru răspunsul la interferon) şi numeroase *quasi-specii* a căror existență permite apariția rezistenței la interferon. Genotipul 1b (majoritar în România) şi 4 (Orientul Mijlociu) răspund mai prost la interferon decât 2 şi 3.

*Evoluția naturală. Tablou clinic*

Infecția acută cu VHC este în circa 20% din cazuri însoțită de *icter;* simptomele prodromale lipsesc, iar tabloul clinic (atunci când există simptome) al perioadei de stare este similar cu al celorlalte hepatite. ARN-VHC poate fi detectat în ser la 1-2 săptămâni, iar Ac anti VHC la peste 2 luni. *Transaminazele* au valori de 15 ori normalul. Diagnosticul nu este stabilit decât în rarele forme simptomatice în această fază. Peste 80% din cei infectați nu reuşesc eliminarea virusului şi dezvoltă hepatită cronică care rămâne asimptomatică ani de zile; nivelul viremiei este variabil şi are tendință la scădere. După valoarea transaminazelor se descriu mai multe forme de HC cu VHC.

- *HC cu transaminaze normale.* Este diagnosticată din întâmplare la o donare de sânge. Este frecvent asimptomatică, leziunile histologice sunt de *HC minimă sau uşoară*, nivelul viremiei scăzut, iar evoluția este în general *benignă*. Este posibil ca o minoritate din pacienții cu transaminaze normale să prezinte histologie sugestivă pentru HC severă. Există o tendință de a recomanda biopsie hepatică la toți pacienții cu VHC, chiar cu teste hepatice normale.
- *HC cu transaminaze crescute.* Jumătate din aceşti bolnavi au HC *uşoară,* iar cealaltă jumătate *moderată* sau *severă*. Cei cu HC uşoară prezintă drept simptome astenie, dureri musculare, osoase, alterarea calității vieții (mai ales după





aflarea diagnosticului). Nu există o corelare între transaminaze şi histologie. Viremia peste $10^5$/ml se corelează cu boală activă. Transaminazele sunt 2-10xN; se pot identifica valori mari ale GGT (uneori mai mari decât ale TGP) şi ale FA, care pot crea confuzii cu etiologia alcoolică. Albuminele, bilirubina, IQ sunt normale. Frecvent se corelează cu VHC, un nivel crescut al sideremiei şi feritinei şi niveluri patologice ale autoanticorpilor (Ac antinucleari, anti fibră musculară netedă, LKM1), crioglobuline (40-50%).

*Histologia* este valoroasă, stabilind gradul de activitate şi stadiul de fibroză; în HC cu VHC se pot observa aspecte sugestive în HC alcoolice: corpi Mallory, steatoză hepatică. Caracteristică pentru VHC este o mare variabilitate a leziunilor pe diferite arii.

Dintre pacienții cu HC, 20-30% dezvoltă *ciroză hepatică* în 20 ani, iar 20% dintre aceştia vor fi diagnosticați la un moment dat cu cancer hepatocelular (fig. 28).

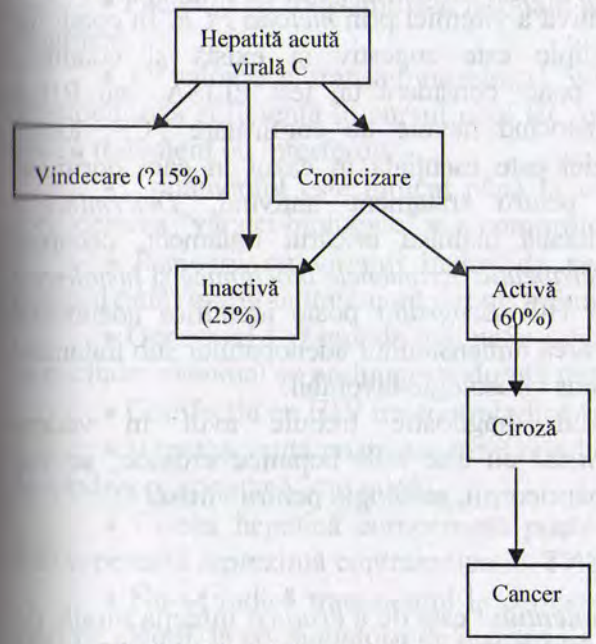



**Fig. 28.** Tipuri de evoluție a unui pacient infectat cu VHC

***Manifestări extradigestive ale HC cu VHC:***

1. *Crioglobulinemia esențială mixtă (80%)*: manifestată prin artralgii, astenie, purpură palpabilă, vasculită, glomerulonefrită membranoasă, limfom non-Hodgkin cu celule B.
2. *Sindrom Sjögren*
3. *Porfiria cutanea tarda, lichen plan*
4. *Poliartrită nodoasă*
5. *Polimiozită*
6. *Fibroză pulmonară idiopatică*

*Diagnosticul* hepatitei cronice C se bazează pe *evidențierea infecției cu VHC* și *evaluarea severității afecțiunii hepatice*.

*Metodele de evidențiere a infecției virale* se bazează pe identificarea *anticorpilor anti-VHC* prin metoda enzimatică (ELISA III), sau *radioimunoblot assay* (RIBA) confirmate de determinarea cantitativă a viremiei prin *metoda PCR*. În condițiile în care tabloul clinic este sugestiv și există și condițiile epidemiologice, se poate considera un test ELISA, sau RIBA pozitiv suficient, neavând nevoie de confirmare PCR; totuși, determinarea viremiei este esențială în cazul în care dorim să stabilim indicația pentru tratament antiviral. *Determinarea genotipului* ar fi ideală înaintea oricărui tratament, deoarece orientează *regimul terapeutic. Examenele biochimice* și *histologice* stabilesc severitatea HC. *Ecografia* poate identifica adenopatie perihepatică; micșorarea dimensiunilor adenopatiilor sub tratament se corelează cu răspuns virusologic favorabil.

În algoritmul diagnostic trebuie avut în vedere *diagnosticul diferențial* cu alte boli hepatice cronice; se vor evalua feritina, autoanticorpii, serologia pentru virusul B.

## TRATAMENT

*Scopul tratamentului* este de a *eradica* infecția virală, de a *induce remisia* afectării hepatice și de a *preveni ciroza*.





*Tratamentul antiviral* acceptat ca standard este asocierea între *interferon alfa* (3x3milioane UI/săptămână) și *ribavirină* 1000mg/zi pentru pacienți cu greutate sub 75Kg și 1200mg/zi pentru pacienții peste această greutate. Ribavirina este un analog guanozinic cu acțiune contra virusurilor ARN și ADN și are efecte imunomodulatoare.

**Indicații. Selecția pacienților**

Diagnosticul de HCA cu VHC trebuie stabilit pe criterii biochimice, histologice și virusologice. Pacienții cu cea mai mare șansă de răspuns favorabil la tratament trebuie selecționați (tab. 37). Câteva dintre principiile de bază pentru *selecția pacienților* sunt prezentate mai jos.

- Pacienții cu scor Knodell mai mic sau egal cu 6 sunt urmăriți biochimic la 3 luni și eventual se repetă PBH la 2 –3 ani ori dacă apare sau se agravează hepatocitoliza. Tratamentul la această categorie de pacienți nu aduce beneficii.
- Pacienții cu transaminaze normale nu au beneficii după tratament.
- O valoare a transaminazelor>1,5xN este considerată hepatocitoliză suficientă în cursul unei HC cu VHC pentru a se indica tratament cu interferon.
- Tratamentul este indicat până la vârsta de 65 ani, cu considerarea "vârstei biologice" și a comorbidităților.
- Pacienții cu viremii înalte, de peste 2 milioane/ml, răspund nefavorabil la tratament dar nu trebuie excluși.
- Genotipul 1 răspunde mai nefavorabil decât 2, 3 dar nu se exclude; eventual se prelungește durata tratamentului.
- Coinfecția cu HIV nu contraindică tratamentul.
- Hepatita acută poate constitui o indicație (deoarece rata de vindecare spontană este mică).
- Ciroza hepatică compensată poate fi tratată, dar cea decompensată reprezintă contraindicație.
- Nu se indică tratamentul la cei care consumă cantități mari de alcool, la consumatorii de droguri, la vârstnici, în caz de insuficiențe de organ.

• Hb>12g/dl, Tr>75000/mmc sunt condiţii obligatorii pentru iniţierea tratamentului.

• Pacienţii care au răspuns nefavorabil la un tratament anterior cu interferon reprezintă o categorie care răspund nefavorabil la reiniţierea tratamentului.

La efectele adverse ale interferonului (tab 36), *ribavirina* adaugă hemoliza cu apariţia *icterului prehepatic*; *scăderea Hb cu 3-4 g%* şi *precipitarea bolii ischemice coronariene.* Are riscuri teratogene (este necesară anticoncepţia strictă atât la femei cât şi la bărbaţi) şi este hiperuricemiantă.

*Tabelul 37*

**Factori predictivi pentru răspuns favorabil**

| |
|---|
| **Pacient** |
| Vârstă mai mică de 45 ani |
| Femeie |
| Normoponderală |
| Durata infecţiei mai mică de 5 ani |
| Fără consum alcool |
| Fără condiţii asociate cu imunosupresie |
| TGP crescut moderat |
| GGT normală |
| Scor HAI –Knodell mic |
| Fără ciroză |
| Fier hepatic scăzut |
| **Virus** |
| Viremie joasă |
| Genotip 2 sau 3 |

**Monitorizarea tratamentului** antiviral este similară cu cea din HC cu VHB. Se adaugă la protocolul cunoscut determinarea viremiei la începutul tratamentului, la 3, 6 luni şi la 6 luni după terminarea acestuia.

*Evaluarea răspunsului* se face la 6 luni de la terminarea tratamentului; un răspuns susţinut (RS) semnifică absenţa ARN





viral în ser, transaminaze normale şi este predictor de prognostic bun pe termen lung.

*Selecţia duratei tratamentului*

Determinarea cantitativă a ARN-VHC la 24 săptămâni stabileşte durata:

- în cazul genotipului 1 dacă ARN-VHC este nedetectabil se continuă terapia încă 6 luni, dacă este pozitiv se opreşte terapia deoarece şansele de RS sunt nule.
- în cazul genotipului 2,3 cu ARN-VHC negativ la 6 luni se opreşte terapia deoarece rata de RS este aceeaşi la 6 luni cu cea la 12 luni de tratament.

Rata de RS este de circa 37% la cei cu genotip 1 şi 47% la 2 şi 3.

*Interferonul pegylat* oferă o rată de RS mai mare cu câteva procente, având şi avantajul unei *singure injecţii săptămânale* dar la un preţ de cost mai mare.

*Amantadina* este un alt medicament antiviral utilizat cu rezultate contradictorii.

Tratamentele adjuvante urmează aceleaşi reguli ca pentru VHB.

## II. HEPATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ

Hepatita cronică autoimună este o afecţiune cronică rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin *autoreactivitate exagerată*, pe un fond de *predispoziţie genetică.* Este predominant o afecţiune a femeilor, se asociază cu HLA-DR3 şi HLA-DR4, valoare mare a gamma globulinelor şi un spectru variat de autoanticorpi circulanţi.

### CLASIFICARE

Clasificarea se bazează pe tipul de autoanticorpi circulanţi:

• HCAI tip 1 (lupoidă) este cel mai frecvent tip şi se caracterizează prin Ac anti-ADN şi Ac anti-fibră musculară (actină).

- HCAI tip 2 este caracterizată prin prezenţa Ac LKM1 (liver-kidney microsomes). Există un tip IIa care apare la fete tinere, poate fi fulminantă la copii şi răspunde bine la corticoterapie şi un tip IIb care asociază Ac LKM1 în prezenţa virusului C.
- HCAI tip 3 este caracterizată prin prezenţa Ac SLA (soluble liver antigen) şi Ac LPA (liver pancreas antigen).

## TABLOU CLINIC

Boala este frecventă la femei şi are două vârfuri de incidenţă (la pubertate şi după menopauză).

*Debutul* este deseori *insidios*, dar este posibil şi debutul cu hepatită acută, în a cărei evoluţie *icterul* nu dispare. Boala evoluează inaparent pentru luni sau ani, putând fi diagnosticată întâmplător cu ocazia unor analize de rutină. Cel mai frecvent şi constant simptom care se asociază cu HCAI şi urmăreşte evoluţia anunţând recăderile şi remisiunea este *astenia; icterul* urmează ca frecvenţă şi poate fi episodic. *Amenoreea, sângerările mucoase* şi *tegumentare* sunt posibile. *Examenul fizic* indică o fată bine dezvoltată, chiar înaltă, cu facies în "lună plină" (înaintea corticoterapiei), acnee, vergeturi sidefii pe abdomen şi coapse, eventual hepato-splenomegalie, sau semne de encefalopatie hepatică.

HAI este o afecţiune care se asociază cu alte *manifestări extradigestive* produse prin mecanism autoimun (tab. 38).





*Tabelul 38*

**Leziuni extradigestive în HCAI**

| |
|---|
| Purpură |
| Eritem |
| Artralgie |
| Adenopatie |
| Infiltrate pulmonare |
| Pleurezie |
| Rectocolită ulcero-hemoragică |
| Diabet zaharat |
| Tiroidită Hashimoto |
| Glomerulonefrită |
| Anemie hemolitică |

## EXAMEN PARACLINIC

↳ *Examenele biochimice* indică transaminaze mult crescute (10xN), creşterea gamma globulinelor (2xN), hiperbilirubinemie (2-10mg/dl), gamapatie policlonală, creşterea IgG, a fosfatazei alcaline (2xN), creşterea alfa-fetoproteinei. Testele care investighează funcţia de sinteză hepatică sunt normale până la instalarea cirozei.

↳ *Examenele hematologice*: trombocitopenie, leucopenie, anemie moderată (instalate înainte de apariţia hipertensiunii portale). Indicele Quick (IQ) este micşorat, cu toate că funcţia hepatică este prezervată.

↳ *Puncţia biopsie hepatică* evidenţiază leziuni de HC activă severă (hepatită de interfaţă, infiltrat plasmocitar portal, hepatită lobulară sau ciroză).

## DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv se pune pe simptomatologia clinică şi testele serologice.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*Diagnosticul diferențial* se face cu hepatitele cronice de alte etiologii, în particular cu cele virale (B, C), cele metabolice (boală Wilson, hemocromatoză) şi cu cele consecutive afectării toxice (alcoolice, medicamentoase etc.). Testele serologice indică diagnosticul.

## EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

*Evoluția bolii* este variabilă; *prognosticul* cel mai bun îl au cei diagnosticați precoce şi trataţi corect cu imunosupresive. Prognosticul este grevat de *recăderi* frecvente, mai ales în primii ani de la diagnostic când boala este cea mai activă. Supraviețuirea este în medie de 12,5 ani, decesul survenind prin una din complicațiile cirozei hepatice.

## TRATAMENT

*Tratamentul* de elecție este *corticoterapia* care are efect favorabil (ameliorarea simptomatologiei, a probelor biochimice) mai ales în primii 2 ani.

Se administrează *prednisolon* 30mg/zi (sau prednison 40mg/zi) pentru 1 săptămână cu scăderea în trepte până la atingerea dozei de 10-15 mg/zi. *Remisiunea* clinică, biochimică şi histologică apare la 3-6 luni, dar tratamentul se continuă până la 2-3 ani sau chiar toată viața. În cazul lipsei de răspuns se poate adăuga *azatioprină* 50-100mg/zi. *Efectele adverse* cele mai frecvente ale corticoterapiei sunt: obezitate, acnee, hirsutism, osteoporoză cu compresie vertebrală, diabet, cataractă, psihoze, hipertensiune; cele ale azatioprinei sunt: hepatită colestatică, greață, vărsături, citopenie, efecte teratogene şi cancerigene.

Tratamentul adjuvant recomandat cuprinde *măsuri generale* (exerciții fizice moderate), suplimentare vitaminică (vitamina K 10 mg/zi;calciu 1-1,5 g/zi; vitamina D 50 000UI/săptămână).





Răspunsul la tratament este grevat de multiple recăderi (peste 50%).

Alternativ la regimul clasic sunt:
- *ciclosporina* 5-6 mg/kcorp/zi (în caz de ineficiență a tratamentului acceptat);
- *6-mercatopurina* 1,5 mg/kcorp/zi (în cazuri de intoleranță la regimul clasic);
- *tacrolimus, rapamycin , micofenolat mofetil* 1gx2/zi (în caz de ineficiență sau intoleranță);
- *budesonide* 3 mgx3/zi (în boli moderate, osteopenie);
- *acid ursodeoxicolic* 13-15 mg/kcorp/zi (în boli uşoare).

# III. HEPATITE CRONICE DE CAUZE METABOLICE

## HEMOCROMATOZA

*Hemocromatoza* este cea mai frecventă boală ereditară din Europa, afectând 1din 200-300 de persoane. Defectul este situat la nivelul *cromozomului 6, gena HFE.* Pacienții homozigoți prezintă o *supraîncărcare cu fier* predominant în ficat, pancreas, piele şi alte țesuturi manifestată prin *ciroză, diabet zaharat, artropatii, insuficiență cardiacă, hiperpigmentare, disfuncții sexuale.*

## DIAGNOSTIC

*Diagnosticul* se bazează pe un grad mare de suspiciune. Hemocromatoza este manifestă rar înainte de 20 de ani, frecvent între 40-60 de ani şi mai neobişnuită la femei (cruțate datorită sângerărilor menstruale, sarcinilor etc.).

*Examenele biochimice* sunt în general aproape normale. *Fe seric* este în jur de 220µg/dl, *saturarea transferinei* este de 90% (normal 30%) şi *feritină* este posibil crescută (nu este specifică).

*Biopsia hepatică* evidențiază *depozitele de fier* (colorația Pearls). Investigațiile imagistice (RM, CT) evidențiază supraîncărcarea hepatică cu fier, dar nu au valoare deosebită pentru diagnostic.

Cea mai specifică metodă de diagnostic constă în *evidențierea defectului genetic* (prin tehnici moleculare).

*Diagnosticul diferențial* trebuie făcut cu hepatopatiile cronice asociate cu supraîncărcare cu fier (HC cu VHC, hepatita alcoolică, steatohepatita, ciroza hepatică de orice etiologie).

### TRATAMENT

Tratamentul se face cu:

- *flebotomia* (500ml/săptămână) până la normalizarea sideremiei, a saturației transferinei şi a feritinei, urmată apoi de 500 ml la 3-6 luni;
- *transplantul hepatic* în stadiile terminale.

## BOALA WILSON (DEGENERESCENȚA HEPATO-LENTICULARĂ)

*Boala Wilson* este o boală *autosomal recesivă*, rară, caracterizată printr-un metabolism deficitar al *cuprului* (cupremie scăzută, ceruloplasmină scăzută, excreție biliară deficitară a Cu) cu depunerea excesivă a acestuia în *hepatocit, nucleii bazali, ochi* (inel Kayser-Fleischer).

### TABLOU CLINIC

*Tabloul clinic* este variabil, putând predomina *manifestările hepatice* (în special la copil) sau *neurologice* (adult). Debutul poate mima o insuficiență hepatică acută asociată cu hemoliză, o hepatită cronică (fără nimic deosebit față de celelalte forme, manifestările neurologice apărând la 2-5 ani), sau direct o ciroză hepatică.

*Formele neuropsihiatrice* pot fi pseudoparkinsoniene, pseudosclerotice, diskinetice, coreice, cu evoluție acută sau rapid progresive. Intelectul poate fi normal în 60% din cazuri.





*La nivel renal* se observă aminoacidurie, glicozurie, uricozurie, acidoză datorate depunerii de Cu în regiunea tubulară a nefronilor.

*Examenele biochimice*: ceruloplasmina diminuată, cupremia scăzută, cupruria crescută.

### TRATAMENT

***Transplant hepatic*** – în formele cu insuficiență hepatică acută sau ciroză hepatică;

***Chelatori ai cuprului.***

- *Penicilamina* 1,5-2g/zi (în 4 doze); pentru stabilirea eficacității tratamentului, acesta trebuie să continue minimum 2 ani. Acționează prin creşterea eliminării urinare a cuprului. *Efectele adverse* ale tratamentului (cauză de sistare a tratamentului): reacții de hipersensibilitate, leucopenie, trombocitopenie, adenopatie, reacții lupoide şi proteinurie.
- *Trientine* are un efect cupruretic mai mic decât al penicilaminei, dar este eficace fiind recomandată ca primă linie de tratament. *Efectele adverse*: reacții lupice, supresie medulară.
- *Zincul* (50mg/zi) micşorează absorbția intestinală a cuprului.

## IV. HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Efectul nociv al alcoolului asupra ficatului este susținut de observații clinico-patologice şi studii epidemiologice largi. Populațiile cu consum ridicat de alcool pe locuitor asociază o prevalență mare a cirozei hepatice alcoolice; perioadele de prohibiție, scăderea consumului de alcool au determinat reducerea acestei prevalențe. Riscul de dezvoltare a cirozei este direct proporțional cu cantitatea de alcool ingerată, continuitatea şi durata acestui consum. Relația consum de alcool-ciroză hepatică alcoolică nu este obligatorie; un procent mare de alcoolici nu dezvoltă ciroză (doar un procent de 15% din consumatorii cronici de alcool dezvoltă ciroză). Alți factori sunt

la fel de importanți în producerea cirozei hepatice alcoolice: predispoziția genetică, sexul (femeile au risc mai mare), malnutriția și alți factori neidentificați încă.

Cantitatea de alcool admisă ca fiind necesară pentru efecte nocive hepatice este de 70g/zi la bărbați și 20-30 g/zi la femei, timp de minimum 5 ani.

Boala hepatică alcoolică îmbracă trei forme: ficat gras (steatoză), hepatita cronică alcoolică și ciroza hepatică alcoolică.

## STEATOZA HEPATICĂ

*Steatoza hepatică* apare după consum moderat sau mare de alcool pentru perioade de timp variabile (chiar scurte). În hepatocite se acumulează grăsimi sub formă de picături mici (microvezicule) sau mari (macrovezicule) care realizează o *infiltrare grasă a ficatului*. În stadiul de steatoză nu există infiltrat inflamator, dar se poate evidenția *fibroză perivenulară* sau *perihepatocelulară*.

## TABLOU CLINIC

În general este asimptomatică, dar infiltrarea grasă severă se poate asocia cu astenie, anorexie, greață, disconfort abdominal, hepatomegalie dureroasă, icter (15% din cazuri). Uneori sunt prezente semne de hipertensiune portală (ascită, varice esofagiene).

## EXAMEN PARACLINIC

*Biochimic* se descriu: transaminaze moderat crescute, fosfataza alcalină, GGT, gama-globulinele crescute și, într-un sfert din cazuri, albuminele scăzute. Bl poate fi crescută (predominant indirectă) ca urmare a hemolizei induse de alcool. TGO este mai mare decât TGP și nici una nu depășește 300 UI/l. FA este de 2-3xN și uneori este singura anomalie.





Alți markeri biochimici sau hematologici care orientează spre consumul cronic de alcool: scăderea K, Mg, fosfaților și creșterea volumului eritrocitar mediu.

*Ecografia (fig. 30)* evidențiază un ficat mare și strălucitor cu *creșterea ecogenității* (mult mai alb comparativ cu parenchimul renal) și atenuare posterioară; este utilă pentru diagnosticul hipertensiunii portale și pentru diagnosticul cirozei hepatice subclinice. Uneori steatoza hepatică este dispusă în plaje, situație în care trebuie avut în vedere diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni circumscrise. CT și RM aduc date similare și nu sunt necesare pentru diagnostic, nefiind cost eficiente.

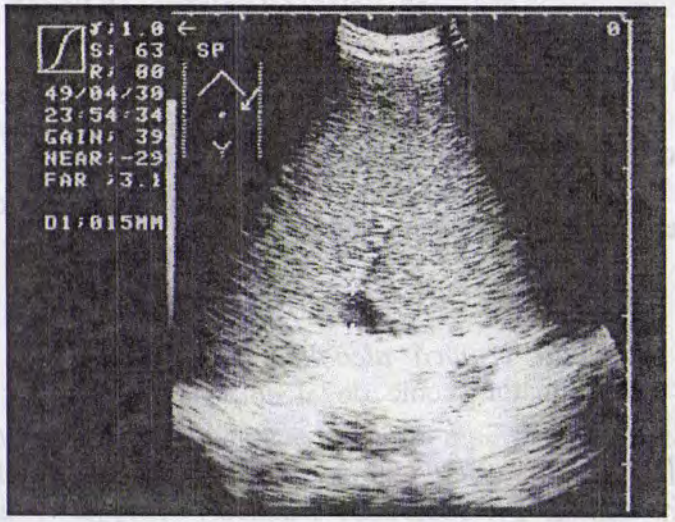



**Fig. 30** Aspect ecografic sugestiv pentru steatoza hepatică
*Colecția Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie Iași*

*PBH* nu este necesară în fața unui tablou clinic tipic, dar este indicată când evoluția este nefavorabilă sau diagnosticul incert. *Examenul histologic* evidențiază depuneri predominant macroveziculare de lipide în zonele centrolobulare.

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul pozitiv* se bazează pe anamneză (care consemnează consumul de alcool), examenele biochimice, ecografia şi eventual examenul histologic. *Diagnosticul diferenţial* trebuie făcut cu steatohepatita non-alcoolică, hepatita alcoolică, ciroza hepatică alcoolică compensată, alte hepatite cronice asociate cu steatoză (în special virală C).

## PROGNOSTIC

Cea mai mare parte din pacienţii care renunţă la alcool se vindecă. Dacă continuă consumul de alcool, evoluţia este spre hepatită alcoolică şi ciroză hepatică decompensată.

## TRATAMENT

*Tratamentul* constă în abstinenţă de la alcool, steatoza fiind reversibilă după 4 săptămâni de abstinenţă. Benzodiazepinele în doze mici pot fi administrate pentru sedare. Se recomandă şi multivitamine (hidrosolubile) şi acid folic, acestea fiind deficitare la alcoolici.

## HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

*Hepatita cronică alcoolică* defineşte apariţia la un pacient consumator cronic de alcool, alături de modificările specifice steatozei, a *necrozei hepatocitare*, a *infiltratului inflamator polimorfonuclear*, a *corpilor Mallory*, a *mitocondriilor gigante* şi a *activării celulelor Kupffer*.

Spectrul clinic al hepatitei alcoolice este variat: asimptomatică, HC persistentă, HC activă şi fulminantă; există forme *icterice, anicterice* şi *colestatice*.

## TABLOU CLINIC

*Simptomele* frecvente sunt astenia, anorexia, slăbiciunea musculară, febra, icterul, scăderea ponderală, durerea în





hipocondrul drept. O minoritate dintre pacienţi se prezintă la debut cu simptome de *insuficienţă hepatică* (encefalopatie hepatică, ascită, edeme), *hemoragie digestivă superioară*. *Examenul fizic* evidenţiază hepatomegalie dureroasă, eventual splenomegalie, febră, stigmate cutaneo-mucoase de boală cronică hepatică, icter, rar, edeme periferice şi ascită.

## EXAMEN PARACLINIC

*Examenele de laborator* evidenţiază următoarele modificări:

- anemie (frecvent cu macrocitoză) datorată unor factori complecşi: deficit de fier prin sângerări gastrointestinale, deficit de vitamina B6, folaţi, hemoliză şi hipersplenism.
- leucocitoză.
- trombocitopenia datorată fie supresiei medulare induse de alcool, fie deficitului de folaţi sau hipersplenismului.
- hipokalemia, hipofosfatemie, hipomagnezemie.
- TGP, TGO crescute, dar mai mici decât 10xN; TGO mai mare decât TGP, deoarece sinteza de TGP este redusă din cauza deficitului de B6.
- colestază: FA şi GGT crescute.
- albumina scăzută
- IQ scăzut.

*Examenul histologic* evidenţiază modificările de steatoză asociate cu balonizarea hepatocitelor, corpi Mallory, infiltrat inflamator cu PMN (localizat centrolobular), fibroză în jurul venei centrolobulare.

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul pozitiv* se bazează pe circumstanţele epidemiologice, simptome, examenele biochimice (sugestive fiind creşterea predominantă a TGO comparativ cu TGP, creşterea GGT, a FA), examenele hematologice (anemie,

leucocitoză, trombocitopenie) asociate, când PBH este posibilă (IQ , trombocite acceptabile), cu examenul histologic.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

*Diagnosticul diferențial* trebuie să considere HC virale (mai ales C care împarte cu cea alcoolică caractere histologice şi biochimice), când transaminazele sunt mai mult de 10xN şi cu injuria hepatică datorată medicamentelor (acetaminofen).

## EVOLUȚIE, PROGNOSTIC

Evoluția pe termen scurt poate fi nefavorabilă, o parte din pacienții internați agravându-se în ciuda abstinenței şi tratamentului, 4-40% decedând. Pe termen lung, HC alcoolică evoluează în 5 ani în proporție de 50% spre ciroză hepatică.

## TRATAMENT

*Tratamentul* urmează unele reguli generale:

*Abstinența de la alcool* este prima şi cea mai dificilă măsură terapeutică. În primele zile (2-3 dar şi la 7-10 zile) poate apărea *delirium tremens* (confuzie, agitație, halucinații, tremurături, febră, uneori convulsii) care ar putea fi prevenit prin administrarea de benzodiazepine: oxazepam 15-30 mg/zi sau lorazepam 0,5-1mgx3/zi (se va evita diazepamul).

- *Suplimentare nutrițională cu:*

1. Dietă de 2500 Kcal/zi cu procent de proteine normal (în absența encefalopatiei).
2. Dextroză 10% 1-2 l/zi
3. Soluții de aminoacizi (Aminohepa, Aminosteril, Hepatamine) 70-85 g/zi
4. Acid folic (1-5 mg/zi), vitamina B1(50-100 mg/zi), B6 (100 mg/zi), K (10 mg i.m./zi)
5. Alte suplimente necesare: potasiu, fosfați, Mg, Zn.





- *Corticoizii* se recomandă la cei cu hepatită alcoolică severă, asociată cu encefalopatie hepatică şi scăderea IQ dozele sunt de 40 mg prednison sau prednisolon (sau 32 mg metilprednisolon) timp de 1 lună, urmată de scăderea progresivă a dozei cu discontinuarea tratamentului la 2 luni. Cei cu infecții sau hemoragii digestive au contraindicații pentru astfel de tratament. Efectele sunt discutabile, unele studii susținând scăderea mortalității în urma folosirii corticoterapiei în cazurile de hepatită alcoolică severă.
- *Pentoxifilina* este un inhibitor nespecific de fosfodiesterază care scade producția de TNF alfa (crescut în hepatitele alcoolice severe). Se administrează în doze de 400 mgx3/zi timp de 4 săptămâni cu efecte favorabile asupra mortalității şi producerii sindromului hepato-renal.
- *Propiltiouracilul* inhibă statusul hipermetabolic şi reduce necroza centrolobulară. Este considerat încă un medicament experimental îm hepatita alcoolică şi se administrează în doză de 300 mg/zi.
- *Anabolizantele* (oxandrolone 60mg/zi) sunt recomandate cu circumspecție deoarece determină colestază.
- *Ornitina-aspartate, silimarina* (300-500mg/zi), *fosfolipidele esențiale* (300x3/zi) acționează ca hepatoprotectoare, antioxidante, fiind considerate benefice în tratamentul hepatitei alcoolice.

Alte medicamente propuse sunt: *D-penicilamina* (ca antifibrozant) 1g/zi şi *Colchicina* 1mg/zi, 5zile/săptămână (antifibrozant).

# CAPITOLUL 8

# CIROZELE HEPATICE

*Definiţie* Ciroza hepatică (CCH) reprezintă stadiul final şi ireversibil al oricărei afecţiuni cronice hepatice sau expuneri prelungite la factori de agresiune hepatică. Este definită morfopatologic prin 5 elemente:

- necroze extinse cu sau fără infiltrat inflamator;
- proliferarea difuză a ţesutului conjunctiv (fibroză);
- grade variate de regenerare nodulară;
- modificarea arhitecturii lobulare normale a ficatului;
- vascularizaţie intrahepatică şi intra-acinară deficitară.

Consecinţele acestor modificări se traduc fiziopatologic prin pierderea funcţiei hepatocitelor (tradusă clinic prin icter, coagulopatie, edeme, tulburări metabolice diverse) şi prin apariţia hipertensiunii portale (varice eso-gastrice, splenomegalie). Encefalopatia hepato-portală şi ascita rezultă atât din apariţia insuficienţei hepatocitare cât şi din hipertensiunea portală.

## CLASIFICARE

Clasificarea cirozelor hepatice (CH) se face după mai multe criterii. Este de dorit ca diagnosticul final al CH să cuprindă şi elementele cerute de următoarele clasificări.

**I.** În funcţie de **morfologie,** cirozele hepatice pot fi:

*1. micronodulare,* caracterizate prin septuri fibroase groase care despart *noduli de regenerare mici*, egali ca dimensiuni; nodulii de regenerare mici sunt caracteristici condiţiilor în care creşterea celulară este deficitară (alcoolism, vârste înaintate, anemii).





*2. macronodulare,* caracterizate prin *noduli de regenerare de diferite mărimi*, despărţite de septuri fibroase; regenerarea este evidenţiată de celule mari cu nuclei mari.

*3. mixte,* cu caractere comune celor două tipuri descrise anterior; sunt la început *micronodulare*, iar pe parcurs apare regenerarea celulară şi *noduli mai mari*, care schimbă aspectul.

După mărimea ficatului ciroza hepatică poate fi: normotrofică, hipertrofică sau atrofică.

**II.** În funcţie de **etiologie,** CH pot fi:

1. virale : B,C, D;
2. alcoolice;
3. metabolice: hemocromatoză, boală Wilson, deficienţă de alfa 1-antitripsină, glicogenoză, steatohepatită non-alcoolică;
4. colestază cronică: intra- sau extra-hepatică;
5. obstrucţii venoase: sindrom Budd-Chiari, boală veno-ocluzivă, pericardită constrictivă;
6. autoimune (HCAI, colangită sclerozantă,);
7. toxice şi medicamentoase (metotrexat, amiodaronă);
8. datorate malnutriţiei;
9. criptogenetice.

**III.** Din punct de vedere **clinic**, cirozele pot fi:

1. CH latente (asimptomatice, identificate prin examene de laborator);
2. CH manifeste (simptomatice, examen fizic pozitiv).

**IV.** În funcţie de prezenţa **decompensării**:

1. CH compensată;
2. CH decompensată:
   a. Portal (vascular).
   b. Metabolic (parenchimatos).

**V.** În funcţie de **activitate** (se aplică atât cirozele hepatice compensate cât şi celor decompensate)**:**

1. definită histologic: activă şi inactivă;
2. definită biochimic : activă (enzimatic, mezenchimal, imunologic).

## TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este similar pentru toate tipurile etiologice, acesta fiind diferit în funcţie de stadiul de evoluţie al bolii.

*Anamneza* poate furniza elemente importante de diagnostic: consum cronic de alcool, hepatită virală, transfuzii de sânge, intervenţii chirurgicale, boli metabolice, consum de medicamente, expunere la noxe chimice etc.

*Simptomele* pacientului depind de stadiul afecţiunii şi de prezenţa sau absenţa decompensării. Debutul este între 35-60 ani, fiind foarte variabil. *În faza latentă*, pacientul poate fi complet asimptomatic şi diagnosticat întâmplător. Cele mai frecvente simptome sunt: *astenie, fatigabilitate, anxietate, scădere ponderală, dureri abdominale, meteorism abdominal, edeme ale gambelor, icter* cu modificarea culorii scaunului şi urinii, *mărirea de volum a abdomenului, tendinţă la sângerare* (gingivoragii, epistaxis, echimoze), *anomalii ale gustului şi mirosului, febră, scăderea libidoului, amenoree. Crampele musculare* sunt mai frecvente la populaţia cirotică fiind corelate cu prezenţa ascitei, cu tensiunea arterială scăzută şi cu activitatea plasmatică a reninei. *Steatoreea* este prezentă la cirotici chiar în absenţa alcoolismului sau a pancreatitei cronice, fiind datorată secreţiei scăzute de săruri biliare. *Tulburări ale somnului* cu tendinţa de inversare a ritmului circadian pot fi observate la cirotici şi nu sunt asociate cu encefalopatia hepatică. *Tulburări ale stării de conştienţă, agitaţie, somnolenţă* pot fi observate la cei cu encefalopatie hepatică.

Simptomele sunt explicate parţial prin *insuficienţa funcţională hepatică* (sindromul general de alterare a starii de





sănătate: anorexie, astenie, scădere în greutate, somnolenţă, greţuri, vărsături, dureri abdominale, icter, manifestări hemoragipare), iar o parte prin *hipertensiunea portală* (disconfort abdominal, balonări, ascită, edeme, hemoragie digestivă superioară).

**Examenul fizic** poate evidenţia un spectru variat de anomalii:

- *Starea de nutriţie* a pacientului este deficitară; 20% din pacienţii cu ciroză prezintă malnutriţie proteică. Se observă scăderea ţesutului adipos şi atrofii musculare. Cauza este în principal un deficit de aport (mai ales la alcoolici), dar şi un status hipercatabolic specific ciroticului.
- *Examenul ochilor* evidenţiază frecvent retracţia pleoapelor, dând impresia unei exoftalmii. Prezenţa icterului scleral, a inelului Kayser-Fleischer (în boala Wilson), a hemoragiilor conjunctivale pot fi remarcate.
- *Hipertrofia parotidelor* este frecventă la alcoolici.
- *Buze carminate, limbă roşie depapilată.*
- *Steluţe vasculare, telangiectazii, piele de pergament, eritem palmar.*
- *Contractura Dupuytren* este frecventă în cazul etiologiei alcoolice.
- *Unghii albe* (hipoalbuminemie), *degete hipocratice, osteoartropatie hipertrofică* (frecventă în CH biliară primitivă).
- *Echimoze, purpură, hematoame* (tendinţă crescută la sângerare datorată trombocitopeniei, scăderii sintezei factorilor de coagulare, crioglobulinemiei).
- *Ginecomastie, atrofie testiculară, scăderea pilozităţii.*
- *Circulaţie colaterală abdominală, splenomegalie* (semne de hipertensiune portală).
- *Mărirea de volum a abdomenului* datorată ascitei (cu deformare "în obuz" când ascita este recentă sau cu "abdomen de batracian", lăţit pe flancuri când ascita este veche); sunt prezente semnul "valului" şi "matitatea deplasabilă pe flancuri".

• *Herniile abdominale* (ombilicale, inghinale, ale liniei albe etc.) sunt frecvent asociate cu ascita, dar indicaţia chirurgicală nu trebuie pusă decât în cazuri perfect compensate (risc de precipitare a insuficienţei hepatice).

• *Hepatomegalia* cu suprafaţă neregulată, nedureroasă, dură este un caracter precoce al cirozei hepatice; ulterior ficatul diminuă în dimensiuni devenind *atrofic* (semn de prognostic infaust).

• *Semne cardio-vasculare* datorate unei circulaţii hiperdinamice: tahicardie, hipotensiune, suflu sistolic.

• *Flapping tremor (asterixis)* - în encefalopatie hepatică; *semnul roţii dinţate* în aceeaşi condiţie sau comă.

Tipul de pacient care prezintă mare parte din stigmatele de afecţiune hepatică cronică este numit *tip Chwostek.*

## EXAMEN PARACLINIC

*Teste hematologice*: anemie normocitară sau macrocitară (deficit de acid folic, vitamină B6); uneori hipocromă, microcitară (după hemoragii digestive); trombocitopenie; leucopenie (hipersplenism); timpul de protrombină prelungit (respectiv IQ scăzut) şi neinfluenţat de administrarea de vitamina K.

*Teste biochimice*:

*1. Activitatea enzimatică* depinde de procesul de necroză în curs şi de masa hepatocitară restantă. TGP, TGO pot fi variabile, în general moderat crescute, cu indicele de Rittis subunitar. GGT este crescut în etiologia alcoolică, toxică sau virală C sau în regenerarea hepatocitară. Semne biochimice de colestază- creşterea concordantă a GGT şi FA- este observată la valori medii; în etiologiile biliare, sindromul de colestază poate fi pronunţat. Creşterea disproporţionată a GGT poate fi cauzată de apariţia hepatomului şi indică evaluarea valorii alfa-fetoproteinei.

*2. Activitatea mezenchimală* este reflectată de valoarea gama-globulinelor şi a imunoglobulinelor. Gama-globulinele sunt de regulă crescute (22-35%), electroforeza proteinelor





îmbrăcând aspectul unei cămile cu două cocoaşe. Ig A sunt crescute în CH alcoolică, IgG în CH autoimună, IgM în ciroza biliară primitivă. Scăderea albuminelor cu creşterea gama-globulinelor este proporţională cu anastomozele porto-cave. Cupremia poate fi crescută.

*3. Funcţia de sinteză hepatică* este evaluată de IQ (scăzut), colinesteraza serică (scăzută), anomalii ale factorilor de coagulare (fibrinogen scăzut, factorii II, VII, IX, X scăzuţi), ale inhibitorilor coagulării (antitrombină, proteina C, cofactorul heparinei scăzute) şi ale sistemului fibrinolitic (plasminogen, alfa2-antiplasmină scăzute).

*Alfa-fetoproteina* trebuie evaluată cu ocazia primului diagnostic pentru a şti o valoare bazală şi a putea interpreta variaţiile.

Alte teste mai puţin uzuale, utile pentru evaluarea funcţiei hepatice restante şi pentru formularea prognosticului, sunt: *capacitatea de eliminare a galactozei, testul de toleranţă la amoniu.*

### *Investigaţii imagistice şi histologice*

Definiţa cirozei hepatice fiind în termeni anatomici, ideal diagnosticul ar trebui să fie bazat pe elemente anatomice şi anume pe *demonstrarea nodulilor dispersaţi* în toată masa heaptică, a *fibrozei* şi *modificarea arhitecturii lobulare normale.* Aceste elemente sunt rar disponibile prin vizualizare directă în cursul laparoscopiei sau laparotomiei (nu se indică deoarece poate precipita insuficienţa hepatică), care identifică aspectul nodular al ficatului şi permite prelevarea de biopsii sub vi ziune directă.

Investigaţiile imagistice au îmbunătăţit şi uşurat diagnosticul CH în stadii precoce, permiţând evaluarea următoarelor elemente: 1) modificări structurale ale ficatului, mai ales în sensul neomogenităţii; 2) hipertensiunea portală şi dezvoltarea circulaţiei colaterale; 3) ascita; 4) hemodinamica; 5) modificările vasculare.

✧ *Scintigrafia* nu oferă date patognomonice pentru ciroză, identificând doar o captare scăzută a radioizotopului de către ficat şi hipercaptare în splină.

✧ *Ecografia (fig. 30, 31, 32)* poate sugera ciroza indicând *neomogenitatea* ficatului, *nodularitatea*, marginea boselată, hipertrofia lobului caudat, dilatarea portei, *splenomegalia*, circulaţie colaterală; în cazul decompensării, evidenţiază *ascita*. Nu dă relaţii asupra activităţii bolii, gradului de fibroză şi are specificitate şi sensibilitate mică în stadiile precoce. Este utilă pentru supravegherea pacienţilor cu CH, pentru diagnosticul precoce al hepatomului. Ecoendoscopia evidenţiază circulaţia colaterală la nivelul esofagului şi cardiei.

✧ *Ecografia Doppler* color caracterizează hemodinamica portală şi în venele hepatice, evidenţiază trombi, şunturi spontane porto-sistemice, fistule arterio-venoase, măsoară gradientul porto-cav; este esenţială pentru stabilirea indicaţiilor şi efectuarea şuntului porto-sistemic transjugular, precum şi pentru supravegherea unui astfel de şunt.

✧ *Tomografia computerizată* cu substanţă de contrast evidenţiază dimensiunea ficatului, nodularitatea, dilatarea portei, circulaţia colaterală peri-splenică, para-esofagiană, eventuala ascită. Are avantajul că poate diferenţia nodulii de regenerare de cancerul hepatic incipient.

✧ *Rezonanţa magnetică* nu furnizează informaţii suplimentare faţă de tomografie.

✧ *Examenul histologic* al specimenului obţinut prin *biopsie hepatică* poate crea dificultăţi de interpretare; elementele care sugerează ciroza sunt: absenţa tracturilor portale, aranjamente vasculare anormale, prezenţa nodulilor, septurilor fibroase şi a inegalităţii celulare.





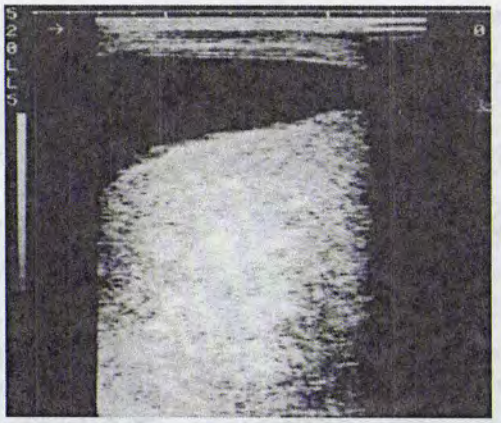


**Fig. 30** Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH
Ascită, margine neregulată a ficatului
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

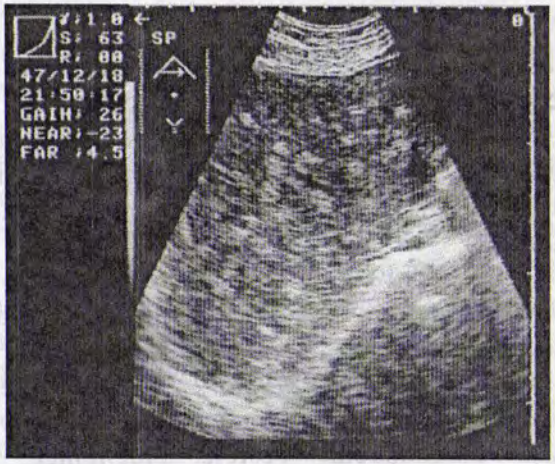



**Fig. 31** Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH
Structură neomogenă a ficatului, nodulară
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

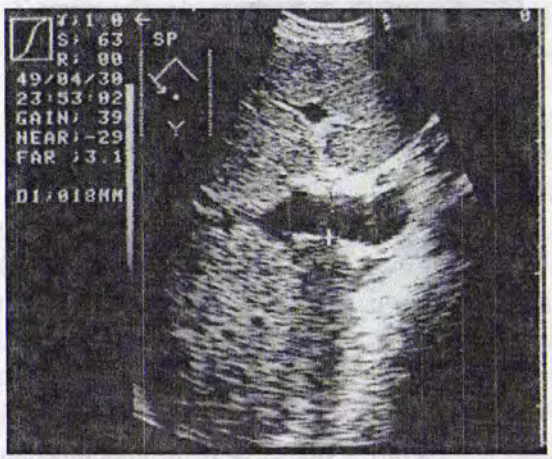



**Fig. 32** Aspecte ecografice sugestive pentru diagnosticul de CH
Venă portă dilatată.
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

Nici o metodă de diagnostic nu are o specificitate şi sensibilitate diagnostică care să depăşească 90%; diagnosticul în fazele compensate ale bolii poate fi dificil.

✧ *Endoscopia digestivă superioară şi inferioară* poate evidenţia consecinţele hipertensiunii portale (varice esofagiene, gastrice, rectale), gastropatia hipertensivă, ectazii vasculare antrale, ulcere.

*CH compensată* poate fi descoperită la o examinare de rutină, cu ocazia unor analize biochimice sau a unei operaţii pentru o altă afecţiune. Pacientul poate prezenta *subfebrilitate, steluţe vasculare, eritem palmar, epistaxis, edeme periferice*. Este posibilă *hepatomegalia* dură asociată cu *splenomegalie* care orientează diagnosticul. *Testele biochimice* sunt aproape normale, singura anomalie putând fi creşterea moderată a transaminazelor şi a GGT. Pacientul poate rămâne compensat până decedează din altă cauză sau după luni, ani de acalmie poate apărea *insuficienţa hepato-celulară* sau *manifestările hipertensiunii portale* (HTP). Este de specificat că HTP este posibilă cu tablou biochimic normal.





*CH decompensată.* Pacientul se prezintă de obicei la medic din cauza *ascitei* sau/şi a *icterului.* Prezintă astenie, slăbiciune musculară, scădere ponderală, febră (se poate datora bacteriemiei cu Gram negativi, hepatocitolizei sau cancerului hepato-celular), flapping tremor. Stigmatele cutaneo-mucoase sunt prezente. Ascita este voluminoasă. *Icterul, ascita* şi *sângerările spontane* sunt semne de gravitate.

*Decompensarea vasculară* este determinată de hipertensiunea portală şi se manifestă prin: ascită, circulaţie venoasă colaterală porto-cavă, varice esofagiene şi fundice, cu riscul implicit de sângerare, hemoroizi, splenomegalie.

*Decompensarea parenchimatoasă* (insuficienţa hepatocelulară) este sugerată de apariţia febrei, icterului, foetorului hepatic şi a encefalopatiei hepatice.

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Etapele de diagnostic* ale unei CH urmează următorul algoritm:1) stabilirea existenţei afectării hepatice cronice şi a faptului că aceasta este ciroză hepatică; 2) stabilirea etiologiei CH; 3) încadrarea în forma compensată sau decompensată (parenchimatos sau/şi vascular); 4) evaluarea elementului de activitate (activă sau inactivă); 5) diagnosticul complicaţiilor.

*Afirmarea suferinţei hepatice cronice* se face pe baza tabloului clinic şi biochimic sugestiv. *PBH* cu confirmarea (atunci când PBH nu este contraindicată) *histologică* este ideală. În condiţiile în care histologia nu este disponibilă se pot folosi pentru a diferenţia HC de CH câteva elemente biochimice care le discriminează: albumine<3,5g/dl; clearence BSF<6% ; IQ<70%; pseudocolinesteraza serică<50mmol/l indică CH. Examenele imagistice şi endoscopia pot furniza elemente suplimentare.

*Diagnosticul etiologic* nu este întotdeauna posibil. Determinarea markerilor virali: Ac anti-VHD, Ac anti-VHC, ARN-VHC, Ag HBs, Ag HBe, Ac anti- HBc, ADN-VHB este obligatorie, CH postvirală reprezentând alături de cea alcoolică principalele forme etiologice.

În *CH alcoolică* diagnosticul se orientează după următoarele elemente: istoric de alcoolism, sex masculin, polinevrită, contractură Dupytren, hepatomegalie, anemie macrocitară sau hemolitică (sindrom Zieve - hiperlipemie, icter, hemoliză), creşterea IgA; microscopic: fibroză septală + steatoză şi corpi Mallory. Tendinţa este de decompensare vasculară, iar evoluţia este mai bună.

În *CH posthepatitică (virală, postnecrotică)* diagnosticul se orientează după următoarele criterii: vârsta de debut mai tânără, rar tip Chwostek, frecvent eritem palmar, ficat atrofic, tendinţa de decompensare parenchimatoasă. Markerii virali sunt prezenţi şi IgM crescute.

*Diagnosticul de activitate*:

***1. Inactivă*** - asimptomatică, transaminaze moderat crescute, gama globuline crescute modic, Ac serici nespecifici absenţi, PBH - lipseşte necroza şi infiltratul limfo-plasmocitar.

***2. Activă*** - zgomotoasă clinic, PBH - infiltrat limfo-plasmocitar (pironinofile>50%), gama-globuline mult crescute, IgM, IgG crescute, Ac nespecifici prezenţi.

*Diagnosticul stadiului evolutiv*: compensată *sau* decompensată:

***1. Portal*** (vascular) - ascita, hidrotorax drept, splenomegalie, circulaţie colaterală superficială abdominală, varice esofagiene, gastrice, hemoroizi.

***2. Parenchimatos*** - encefalopatie hepatică cronică, icter, scădere ponderală, sindrom hemoragipar, ficat mic, albumine<2,5g/dl, IQ<30%, clearence BSF<4%, Bl crescută, transaminaze posibil crescute.

## PROGNOSTIC

*Clasificarea Child-Pugh*

Tabloul clinic al CH poate fi foarte variat şi uneori este dificil de evaluat prognosticul. Clasificarea Child-Pugh a încercat prin sumarea unor parametri care măsoară severitatea





HTP (ascită, encefalopatie) şi a altora care evaluează funcţia metabolică a ficatului (albumina, icterul) să stabilească clase de prognostic (tab. 39).

*Tabelul 39*

**Clasificarea Child Pugh**

| Parametru/ Clasa | A 1 punct | B 2 puncte | C 3 puncte |
|---|---|---|---|
| Bl(mg/dl) | <2.0 | 2-3 | >3,0 |
| Albumina(g/dl) | >3,5 | 3-3,5 | <3,0 |
| Ascita | nu | se remite rapid | dificil de tratat |
| Encefalopatia | nu | stadiu I, II | stadiu III,IV |
| Status nutriţional | bun | moderat | redus |
| IQ(%) | >70 | 40-70 | <40 |
| **SCOR** | **5-7** | **8-10** | **11-18** |

Scorul Child-Pugh oferă un prognostic pe termen scurt fidel; cei din clasa A au un prognostic bun, 10% decompensând într-un an. Dintre cei cu clasa C, 20% decedează în primul an. Pacienţii care au avut un episod de peritonită bacteriană spontană au o supravieţuire la 1an de 30-45%, iar cei cu un episod de encefalopatie hepatică de 40%.

Alte elemente importante pentru stabilirea prognosticului sunt:

1. Etiologia alcoolică are un prognostic mai bun, în condiţiile abstinenţei, decât toate celelalte.
2. Icterul persistent este semn de rău prognostic.
3. Răspunsul deficitar la tratament – rău prognostic.
4. Decompensare în afara unor factori precipitanţi - rău prognostic.
5. Ficat mic-rău prognostic.
6. Encefalopatie hepatică – rău prognostic.

7. Hipotensiunea cronică - rău prognostic
8. Hemoragia digestivă prin efracţie de varice esofagiene în condiţiile insuficienţei hepatocitare precipită coma.

## COMPLICAŢII. DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR

Consecinţele metabolice şi complicaţiile CH fac parte din tabloul clinic al acestei afecţiuni, uneori predominând:

*a) CONSECINŢE METABOLICE*

1. *Balanţă energetică negativă* numită şi malnutriţie protein-calorică este observată la 70-80% din cirotici şi se poate documenta prin consum scăzut de oxigen. Se manifestă clinic prin *scădere ponderală* şi *atrofii musculare*.

2. *Dereglări ale metabolismului glucidic* întâlnite în CH sunt de tipul: hipoglicemiei, diabetului zaharat şi tulburării glicogenolizei şi gluconeogenezei.

*Hipoglicemia* apare când parenchimul funcţional este mult scăzut şi/sau după consum mare de alcool.

*Diabetul zaharat* asociat cirozei poate fi de tipul unei intoleranţe la hidrocarbonate sau chiar DZ patent caracterizat prin rezistenţă la insulină (valori mari ale insulinemiei şi glucagonemiei). Este frecvent asociat etiologiei virale C, alcoolice, hemocromatozei. Tratament: dietă, zinc, derivaţii de acid benzoic; biguanidele sunt contraindicate.

3. *Tulburări ale metabolismului proteic*. Ficatul este implicat în sinteza şi degradarea proteinelor şi aminoacizilor şi detoxifierea amoniului prin formarea ureei şi glutaminei (formă de transport non-toxică). În CH se produc mai multe tipuri de dereglări: *a) scăderea sintezei proteinelor*, la început fiind evidentă doar hipoalbuminemia cu scăderea progresivă a rezervelor, scăderea masei musculare; *b) dezechilibru între aminoacizii ramificaţi* (catabolism crescut, folosire exagerată la nivel muscular) şi *cei aromatici* (degradaţi insuficient la nivel





hepatic), în favoarea celor din urmă care sunt precursorii unor neurotransmiţători şi mediatori (serotonină, noradrenalină); *c) scădere a sintezei de uree* cu hiperamoniemie şi alcaloză metabolică.

4. *Tulburări ale metabolismului lipidic.* Funcţiile majore ale ficatului în metabolismul lipidic sunt: beta-oxidarea şi cetogeneza, lipogeneza, metabolismul colesterolului şi al acizilor biliari. În CH apare o *scădere a colesterolului*, mai ales a fracţiei esterificate, a HDL, LDL şi VLDL şi o reducere a sintezei lipoproteinelor implicate în funcţiile membranelor celulare cu creşterea trigliceridelor şi apariţia lipoproteinelor atipice. Sărurile biliare sunt prezente în sângele periferic (cu efecte citotoxice şi colestatice), iar dereglarea majoră a metabolismului acestora duce la *malabsorbţia vitaminelor A,D,E, K.*

5. *Dereglări endocrine*. Frecvent în cursul CH apare diabetul zaharat, scăderea T3, cu T4 normal şi eutiroidie, disfuncţii sexuale diverse care îmbracă aspectul unui *sindrom hepato-testicular* la bărbat (ginecomastie, impotenţă, infertilitate, atrofie testiculară - adevărată feminizare) sau *sindrom hepato-ovarian* la femeie (dismenoree, amenoree, pierderea libidoului).

6. *Sindrom de imunodeficienţă asociat CH.* Infecţiile bacteriene sunt frecvente şi deseori fatale la pacienţii cu CH decompensată sau nu. Afecţiunile bacteriene comune în CH sunt: peritonita bacteriană spontană în caz de ascită, infecţii ale tractului uro-genital şi bronho-pulmonar; tuberculoza (peritoneală, pulmonară, renală) este o problemă dificilă în CH ca şi infecţiile virale (cytomegalovirus este prezent la peste 60% din pacienţii transplantaţi).

7. *Hipovitaminozele*. În CH, deficitul vitaminelor liposolubile (A, D, E, K) este obişnuită, dar şi deficitul de vitamine hidrosolubile (acid folic, vitamina B1, B2, B6, B12) este posibilă, mai ales în cazul etiologiei alcoolice.

*8. Osteopatia hepatică* cuprinde modificările de tipul *osteoporozei* şi *osteomalaciei* care apar în timpul bolilor hepatice cronice datorate deficienţelor în metabolismul vitaminei D, al gastrinei, al glucocorticoizilor şi consumului de fenobarbital .

Osteopatia hepatică este asimptomatică pentru perioade lungi de timp, iar când devine manifestă apar durerile dorsale, fracturi de compresiune ale corpilor vertebrali; FA, nivelul 25-hidroxicolecalciferolului şi Rx osoasă sunt normale. Ulterior osteomalacia este caracterizată de creşterea valorilor FA, scăderea calciului, fosfaţilor şi a 25-hidroxicolecalciferolului şi de modificări radiologice specifice.

*Tratamentul osteopatiei hepatice*. Profilactic, se încurajează exerciţii fizice uşoare de rutină, se evită deficienţele de vitamină D, tratamentele cu glucocorticoizi şi factorii de risc (obezitatea, alcoolul, fumatul). Ca tratament se recomandă *calciu 1,2-1,6 g/zi, vitamină D, estrogeni* (2mg/săptămână transcutan), *calcitonină* sau *bifosfonaţi*.

*b) ENCEFALOPATIA HEPATICĂ*

*Encefalopatia hepatică* (EH) este un sindrom neuropsihic complex caracterizat prin modificări ale personalităţii şi comportamentului, ale stării de conştienţă şi funcţiilor intelectuale asociate cu prezenţa unor semne neurologice variabile (dintre care cel mai comun este *flapping tremor* sau asterixis) şi modificări EEG specifice. Poate fi acută, de regulă reversibilă şi cronică, progresivă, care poate evolua spre comă şi deces.

*Fiziopatologie.* Elementele certe implicate în apariţia encefalopatiei sunt disfuncţia hepatocitară şi existenţa şunturilor porto-sistemice care permit ocolirea ficatului de către sângele portal. Verigile presupuse prin care aceste două elemente acţionează asupra elementului ţintă- *astrocitul*- sunt: nivelul crescut al amoniemiei şi dezechilibrul dintre neurotransmiţători, datorat metabolismului deficitar al aminoacizilor.





În condiţiile unui pacient cu CH compensată stabilă, apariţia EH este determinată întotdeauna de un factor precipitant (tab.40); cel mai comun factor precipitant este cu siguranţă *hemoragia digestivă* care determină *creşterea încărcăturii de produşi azotaţi*.

*Tabelul 40*

**Factori precipitanţi ai encefalopatiei hepatice**

| | |
|---|---|
| Creşterea încărcăturii de substanţe azotate | Hemoragii digestive<br>Dietă bogată în proteine<br>Constipaţie<br>Azotemie |
| Dezechilibru metabolic sau hidro-electrolitic | Hipopotasemie<br>Alcaloză<br>Hipoxie<br>Hiponatremie |
| Medicamente | Narcotice, sedative, tranchilizante<br>Diuretice |
| Diverse | Infecţii, intervenţii chirurgicale, boală hepatică progresivă, boli acute hepatice supraadăugate, paracenteze, alcool, diaree, vărsături |

**Tabloul clinic al EH** este foarte divers, orice fel de tulburare psihică sau neurologică putând fi posibilă. Există o variabilitate notabilă între pacienţi. Poate fi *acută sau cronică,* dar cel mai frecvent este *cronică cu acutizări.* Există un stadiu subclinic în care pacientul este aparent fără nici un semn de EH, dar la care testele psihometrice şi eventual examenul EEG pun diagnosticul. Simptomele şi semnele variază în funcţie de stadiul EH (tab. 41).

*Tabelul 41*

**Stadializarea EH**

| Stadiul | Simptome, Semne, EEG |
|---|---|
| I | Uşoară confuzie, dispoziţie fluctuantă, euforie, modificare a ritmului circadian, tulburări de vorbire, lentoare în efectuarea unor operaţii simple (adunare, scădere)<br>Asterixis poate fi sau nu prezent<br>EEG - normal |
| II | Confuzie moderată, letargie, modificări pregnante ale personalităţii, comportament deviant, pierderea controlului sfincterian, dezorientare în timp şi spaţiu intermitentă<br>Asterixis - prezent<br>EEG - anormal (unde înalte, lente) |
| III | Somnolenţă, dezorientare în timp şi spaţiu persistentă, confuzie persistentă, nu poate efectua operaţii mentale simple<br>Asterixis<br>EEG anormal |
| IV | Comă reactivă (IVa) apoi areactivă (IVb)<br>Asterixis absent<br>EEG anormal |

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul pozitiv al EH* este uşor când se întrunesc următoarele elemente:

1. existenţa afectării hepatice severe şi/sau a şunturilor porto-sistemice spontane sau chirurgicale;

2. prezenţa tulburărilor neuro-psihice care variază de la uşoară confuzie la comă;





3. semne neurologice: asterixis, rigiditate, semnul roţii dinţate, hiperreflexie, semn Babinski, rar convulsii;

4. modificării EEG: unde de amplitudine mare, lente simetrice.

În algoritmul diagnostic trebuie să fie inclusă şi identificarea eventualelor condiţii precipitante, care pot orienta prognosticul şi tratamentul.

Dintre examenele de laborator nu este nici unul care să fie patognomonic; o amoniemie crescută poate fi considerat element de susţinere a EH, dar nu este obligatoriu. Examenul LCR este normal, investigaţiile imagistice (CT, RM) nu aduc informaţii diagnostice.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

*Diagnosticul diferenţial* al EH cuprinde următoarele entităţi:

*1. Hiponatremia* datorată unei diete hiposodate asociate cu paracenteză şi diuretice; se manifestă cu cefalee, confuzie, apatie, greaţă, hipotensiune şi nerecunoscută la timp poate eventual progresa spre comă.

2. Condiţii asociate cu *alcoolismul* (asociat frecvent cu CH): alcoolismul acut, *delirium tremens*, sindromul Wernicke, psihoza Korsakoff, intoxicaţii medicamentoase.

3. *Hematoame subdurale, meningită, hipoglicemie.*

4. *Boala Wilson* trebuie suspicionată la un tânăr cu afectare hepatică moderată şi cu manifestări neuropsihice severe; investigaţiile metabolismului Cu, prezenţa inelului Kayser Fleischer tranşează diagnosticul.

## TRATAMENT

**Tratamentul** urmează câteva reguli generale:

1. Recunoaşterea precoce a condiţiei şi a eventualilor factori precipitanţi cu tratarea acestora din urmă.

2. Reducerea producerii şi absorbţiei de produşi azotaţi din intestin prin dietă hipoproteică, evacuarea intestinului, modificarea florei bacteriene intestinale (lactuloză, lactilol, metronidazol, neomicină).

3. Modificarea echilibrului dintre neurotransmiţători în mod direct (flumazenil, bromocriptină) sau indirect (aminoacizi).

• *Dieta*. În episoadele acute, dieta trebuie să conţină peste 2000cal/zi (eventual prin suplimentare iv), cu un conţinut proteic minim, de aproximativ 20g/zi. După remisiune, se creşte aportul proteic cu 10g/zi, în trepte, până se atinge maximum de toleranţă al pacientului. La pacientul cirotic, necesarul proteic este de 1,0-1,5g/kcorp/zi şi o dietă hipoproteică prelungită este riscantă. La pacientul cu EH, se încearcă introducerea proteinelor vegetale care conţin mai puţină metionină şi aminoacizi aromatici şi sunt mai bine tolerate.

• *Antibioticele*. **Neomicina** p.o. 4-6 g/zi, 5 zile, este foarte eficace în scăderea producerii amoniului intestinal. Se administrează cu precauţie în insuficienţa renală, iar în coma hepatică se administrează după lactuloză cu care se pare că acţionează sinergic (pe diferite populaţii bacteriene).

**Metronidazolul** p.o. (200 mgx4/zi) are efecte similare cu ale neomicinei, dar are efecte adverse asupra SNC care-i limitează administrarea la câteva zile.

**Rifaximina** (Normix) este un derivat non-resorbabil a rifampicinei care este eficace în EH stadiile 1-3; se administrează în doză de 1200 mg/zi.

• *Lactuloza şi lactilolul* sunt două dizaharide sintetice nedigerabile la nivelul mucoasei intestinului subţire.

Ajunsă în cec, lactuloza este divizată de bacteriile intestinale producându-se acid lactic, care modifică încărcătura osmotică, scade pH-ul, modifică flora intestinală (microorganismele care fermentează lactoza se dezvoltă, iar cele care sunt producătoare de amoniu, de tipul *Bacteroides* sunt suprimate).





*Doza de lactuloză* trebuie ajustată astfel încât să se obţină două scaune moi acide; în medie se foloseşte o doză de 10-30 ml x 3/zi. *Efectele adverse*: diaree (uneori severă cu producerea hipopotasemiei, hipernatremiei, alcalozei metabolice), flatulenţă, hipotensiune (cu precipitarea sindromului hepato-renal).

*Lactilolul* este o dizaharidă de a doua generaţie care acţionează mai rapid, are efecte adverse diminuate, gust mai puţin neplăcut, fiind mai bine tolerat. *Doza zilnică* este de 0,3-0,5 g/kcorp.

• Necesitatea asigurării unui *tranzit intestinal* corespunzător este demonstrată de precipitarea EH de constipaţie şi remiterea acesteia după normalizarea tranzitului. Se asigură prin *clisme* acide sau neutre (sulfat de Mg, lactuloză, lactilol).

• *Benzoatul de sodiu* stimulează excreţia urinară de amoniu şi are eficacitate similară cu lactuloza.

• *Acceptorii de amoniu* recomandaţi în EH sunt:

- **Multiglutin** (amestec de glutamaţi de Na, K, Mg) în doză de 10 fiole/zi în perfuzie i.v.

- **Ornitină-aspartat** (9-12 g/zi) şi ornitina – alfa-cetoglutarat (Ornicetil, 1f = 5g; 4-8 f/zi) promovează preluarea amoniului din circulaţie de către ficat, prin stimularea activităţii ciclului ureei şi a sintezei de glutamină în special în muşchii scheletici.

- **Aspatofort** 6-8 f/zi în perfuzie i.v. (1f = 10ml = 250mg acid aspartic + 125 mg B6).

- **Sorbitol-Arginină** 1-2 flacoane/zi (1 flacon = 250ml = 12,5g arginină + 25 g sorbitol) în perfuzie i.v.

• *Levodopa şi bromocriptina* se administrează în EH plecându-se de la ipoteza că această condiţie este asociată cu deficienţe ale neurotransmiţătorilor dopaminergici. Efectul este benefic doar într-o proporţie mică din EH.

• *Flumazenilul* este un antagonist al receptorilor benzodiazepinici cu efecte favorabile rapide în unele cazuri de

EH; se recomandă mai ales în EH precipitată de utilizarea benzodiazepinelor.

• *Aminoacizii ramificaţi* (valină, leucină, isoleucină) sunt în EH în cantitate disproporţionat de mică faţă de cei aromatici; s-a încercat administrarea de soluţii perfuzabile de aminoacizi esenţiali, rezultatele fiind variabile.

• *Zincul, potasiu* trebuie corectate, deficienţa lor putând constitui factori precipitanţi pentru EH.

Alte metode de tratament ale EH: ocluzia şunturilor porto-sistemice mari, eradicarea infecţiei cu *Helicobacter pylori*, transplantul hepatic.

*c) ASCITA ŞI EDEMELE consemnează decompensarea vasculară* a CH.

*Ascita* este definită simplu prin prezenţa unei cantităţi excesive de fluide în cavitatea peritoneală. Elementele implicate în producerea ascitei sunt: hipertensiunea portală, retenţia renală de sodiu, vasodilataţia arterială splahnică, modificări ale circulaţiei sistemice, formarea de limfă în exces la nivel splahnic şi hepatic şi hipoalbuminemia (scăderea presiunii coloid osmotice).

## TABLOU CLINIC

*Ascita* se poate instala brusc sau insidios, după o perioadă de meteorism şi flatulenţă (vântul care precede furtuna). Când se instalează acut se poate identifica un factor precipitant: hemoragie digestivă superioară, consum de alcool, infecţii sau tromboză de venă portă. Simptomele variază în funcţie de cantitatea de ascită şi rapiditatea instalării; cele mai comune acuze legate de ascită sunt dureri abdominale, senzaţie de tensiune sau dispnee.

*Examenul clinic* evidenţiază prezenţa lichidului de ascită doar când este în cantitate de peste 1l. Se pot pune în evidenţă mărirea de volum a abdomenului cu aspect de batracian sau





obuz, micşorarea distanţei dintre simfiza pubiană şi ombilic, circulaţie colaterală, evaginarea ombilicului, hernii diverse, matitate cu concavitatea în sus, semnul valului, matitate deplasabilă pe flancuri, ascensionarea diafragmului. Când sindromul ascito-edematos este subclinic, creşterea în greutate cu peste 1kg în 3-4 zile atrage atenţia asupra sa.

În 5-10% din cazuri ascita este acompaniată de *hidrotorax*, de regulă drept. *Edemele periferice* apar ca urmare a hipoproteinemiei şi compresiunii venelor cave inferioare de către lichidul ascitic.

*Diagnosticul ascitei* se face cu ajutorul ecografiei, care o poate evidenţia chiar când este minimă (50ml) ca pe un spaţiu transonic (semilună în spaţiu interhepatorenal a lui Morisson).

Orice ascită trebuie evaluată prin *paracenteză diagnostică* care va permite investigarea completă a lichidului. Lichidul este în cantitate variabilă (atingând până la 70 l!), este clar, are o culoare gălbuie sau verzuie; o culoare roşiatică, sanghinolentă trebuie să sugereze malignitatea. Este de regulă *transudat*, proteinele au obişnuit o concentraţie de 1-2 g/dl, iar o concentraţie mai mare trebuie să sugereze infecţia, obstrucţia venelor suprahepatice (sindrom Budd-Chiari) sau o cauză pancreatică. *Citologia lichidului de ascită* evidenţiază celule endoteliale normale şi elemente figurate sanghine (valoare deosebită fiind atribuită leucocitelor).

*Diagnosticul diferenţial* (tab. 42) al ascitei cirotice se face cu mărirea de volum a abdomenului de alte cauze (tumoare uterină sau ovariană, glob vezical, obezitate extremă) şi cu ascita de alte etiologii: ascita carcinomatoasă, tuberculoza peritoneală, ascita chiloasă (limfoame maligne), cea apărută prin perforaţia unui organ luminal.

*Tabelul 42*

**Cauzele ascitei**

| Cauzele hepatice ale ascitei | Cauzele extrahepatice |
|---|---|
| 1. Ciroză hepatică<br>2. Hepatită alcoolică<br>3. Insuficienţa hepatică din hepatitele fulminante<br>4. Obstrucţia venelor suprahepatice (Budd-Chiari)<br>5. Cancer hepatic<br>6. Fibroză hepatică (sarcoidoză, sifilis)<br>7. Şunt arterio-venos<br>8. Tromboză venă portă<br>9. Hiperplazie nodulară regenerativă<br>10. Complicaţii după transplantul hepatic | *1. Boli maligne* (tumori abdominale, metastaze, Hodgkin, leucemie)<br>*2. Boli cardiace* (pericardita constrictivă, insuficienţă cardiacă congestivă)<br>*3. Peritonită* (infecţii bacteriene, fungice, paraziţi, peritonită eozinofilică)<br>*4. Boli renale* (sindrom nefrotic, dializă)<br>*5. Boli vasculare* (tromboză venă mezenterică, obstrucţie venă cavă inferioară, vasculită peritoneală)<br>*6. Malnutriţie, malabsorbţie (Whipple)*<br>*7. Boli pancreatice*<br>*8. Amiloidoză*<br>*9.Boli endocrine* (hipotiroidism, hiperstimulare ovariană, sindrom Meigs)<br>*10. Poliserozită familială paroxistică* |

## TRATAMENTUL ASCITEI

Terapia eficientă a ascitei are efecte favorabile asupra simptomelor, stării psihice şi calităţii vieţii pacientului, înlătură





riscul peritonitei bacteriene spontane, dar nu prelungeşte viaţa. Spectrul metodelor terapeutice este larg (de la simpla dietă, la paracenteză, şunturi, transplant) şi trebuie aplicat raţional în funcţie de tipul de pacient. Elementele care trebuie considerate când se indică un tratament pentru ascită sunt:

- severitatea simptomelor: un pacient cu ascită minimă asimptomatic nu necesită decât restricţie sodată, pe când unul cu dispnee, hernii ulcerate necesită paracenteză de urgenţă;
- ascita sub tensiune necesită paracenteză.

Tratamentul ascitei trebuie strict monitorizat, o pierdere excesiv de fluide putând precipita encefalopatia hepatică sau insuficienţa renală. Ca regulă generală trebuie reţinut că îndepărtarea completă a ascitei nu este absolut necesară! Se recomandă metode simple de urmărire a tratamentului: 1) cântărirea zilnică a pacientului (dorindu-se o scădere în greutate de 500 g/zi când pacientul are numai ascită şi 1000 g când sunt prezente şi edemele); 2) monitorizarea aportului de lichide şi a diurezei; 3) evaluarea de 2-3 ori pe săptămână a electroliţilor sanghini şi eventual (nu este obligatoriu în condiţiile în care nu este insuficienţă renală) urinari; 4) evaluarea semnelor premonitorii de EH (se recomandă testul "scrisului de mână" la 2-3zile).

Ca metodă profilactică pentru apariţia ascitei se recomandă o autosupraveghere a pacientului; orice creştere a greutăţii cu mai mult de 1 kg în 3-4zile trebuie considerată retenţie şi indică consultul specialistului.

Tratamentul trebuie aplicat *în trepte*, începându-se de la măsuri generale simple, mergând ascendent spre cele mai agresive.

### Treapta I - Măsuri generale

1. **Repausul la pat** este suficient în 5% dintre ascite care se remit doar cu această măsură. În poziţie de clinostatism perfuzia renală se ameliorează îmbunătăţind funcţia

glomerulară, scade absorbţia tubulară de sodiu, degradarea aldosteronului este crescută şi este favorizat drenajul limfatic al lichidului de ascită.

2. **Dieta hiposodată** (mai puţin de 5-7 g/zi, de dorit sub 2 g/zi) este o măsură esenţială pentru tratament, fiind urmată de succes în 10-15% din cazuri. Recomandările care trebuie făcute pacientului pentru a reuşi în aplicarea acestei măsuri sunt: 1) să gătească mâncarea fără sare; 2) să nu adauge sare la mâncare şi să evite prezenţa solniţei pe masa de bucătărie; 3) să nu mănânce alimente de patiserie, brutărie, gătite cu bicarbonat; 4) să reducă consumul de lactate, sau proteine bogate în sodiu; 5) să nu consume murături, măsline, telemea, conserve, ape minerale bogate în sodiu, ciocolată; 6) evitarea medicamentelor, perfuziilor bogate în sodiu; 7) îmbunătăţirea gustului mâncării cu condimente care nu conţin sare: oţet, lămâie, pătrunjel, mărar, piper, usturoi etc.; 8) utilizarea sării medicinale fără sodiu. Dieta fără sare este dificilă, marea majoritate a pacienţilor preferând o restricţie moderată de sare şi ajutorul diureticelor. Aportul lichidian optim este de 1000-1500 ml/zi; se scade sub acest volum în hiponatremii severe.

**Treapta II. Tratamentul diuretic.** În CH principalul mecanism pentru retenţia fluidelor este prin hiperaldosteronism (secundar stimulării excesive a *sistemului renină - angiotensină*) care măreşte reabsorbţia tubulară de sodiu şi implicit creşte retenţia de fluide.

Dacă măsurile generale nu au avut rezultatul scontat se trece la treapta II, în care dieta hiposodată se înăspreşte, recomandându-se mai puţin de 3 g/zi de sodiu şi adăugându-se *diureticele*. Pentru ca tratamentul diuretic să nu fie urmat de complicaţii severe, înaintea instituirii trebuie să fie asigurate o serie de condiţii: absenţa tulburărilor hidro-electrolitice sau acido-bazice, funcţia renală corespunzătoare şi evitarea folosirii antiinflamatoarelor non-steroidiene (precipită insuficienţa renală).





**Grupa 1 de diuretice - economizatoarele de $K^+$** (antagonişti de aldosteron)

*Spironolactona* este diureticul preferat, de primă linie în ascita din CH. Produce o diureză moderată, bogată în $Na^+$. Doza iniţială este de 100 mg/24 ore şi dacă răspunsul este insuficient se creşte treptat doza la 3 zile, până la 400 mg/24 ore. Efectul se instalează la 24h după administrare. Efecte secundare: ginecomastie dureroasă la bărbaţi, secreţie lactată la femei.

*Canrenoat de potasiu* are efecte imediate fiind administrat i.v. în doze de 100-800 mg/zi.

*Triamterenul* - aceeaşi posologie ca spironolactona.

*Amilorid* - 10 mg iniţial cu creştere tratată până la 40 mg; are avantajul că nu produce ginecomastie.

**Grupa II de diuretice de ansă**

*Furosemidul* este un diuretic cu acţiune rapidă şi puternică, cu durată de acţiune de 3-6h. Se recomandă în doze de 40-160 mg/zi, de obicei în asociere cu un economizator de K. Are ca posibil efect advers stimularea formării de tromboxan în rinichi cu vasoconstricţie consecutivă şi precipitarea insuficienţei renale. Efecte adverse: hipokalemie, alcaloză hipokalemică, "low salt syndrome ", insuficienţă renală.

*Xipamide* este un diuretic cu acţiune intermediară între furosemid şi tiazidice, fiind considerat de valoare egală cu a spironolactonei pentru tratamentul ascitei cirotice. Doza: 20-40 mg/zi cu administrare în 1-3 doze. Efectul apare în 1h cu creştere a diurezei pentru următoarele 8h. Produce diureză cu conţinut ridicat de Na, K, Cl, Mg, Ca. Poate fi utilizat în cazuri în care funcţia renală este deteriorată.

*Acid etacrinic* 25-100 mg/zi într-una sau două doze produce natriureză şi diureză eficientă, mai ales în combinaţie fie cu spironolactona, fie cu xipamide.

Utilizarea diureticelor din grupa I şi/sau II, singure sau în combinaţie asigură un succes de până la 80%.

*Efectele adverse al diureticelor*: precipitarea encefalopatiei, hipopotasemie, hiponatremie, azotemie.

✧ *Hipopotasemia* se evită prin utilizarea diureticelor de ansă în combinaţie cu spironolactona; se tratează prin administrare orală de K şi eventual şi Mg, deoarece hipomagnezemia se asociază frecvent.

✧ *Hiponatremia* (< 125mmol/l) se tratează prin restricţie de apă (700-900 ml/zi), eventual administrare i.v. de soluţie de NaCl 3% urmată de furosemid (pentru a evita mărirea ascitei) sub controlul strict al natriurezei. Dacă funcţia renală este integră se poate administra *manitol* 10% sau *sorbitol* 5%. *Dializa renală* se foloseşte în caz de lipsă de răspuns.

Când cu diureticele din treapta II nu se obţine rezultatul dorit se vorbeşte de o *rezistenţă hemodinamică la diuretice* care se caracterizează clinic prin creşterea valorilor ureei şi creatininei, oligurie şi scăderea Na urinar, prin scăderea volumului circulant eficace asociat cu hipotensiune şi fiziopatologic prin vasodilataţie periferică şi vasoconstricţie renală. Se poate încerca tratamentul prin imersie în apă 5-6 ore pentru a combate vasodilataţia periferică şi asocierea dintre un diuretic tiazidic (nefrix) cu xipamide.

**Grupa III de diuretice osmotice** sunt indicate la cei care nu au răspuns la măsurile anterioare şi au ca scop corectarea hipovolemiei şi hipoalbuminemiei.

*Albumina umană desodată sau plasma* creşte valorile presiunii osmotice, volumul circulant, filtrarea glomerulară şi diureza. Pentru a preveni "fuga" în ascită se recomandă administrarea înaintea albuminei, a 100-200 ml soluţii macromoleculare (*plasma expanders*).

*Manitolul* (10-20%) este un produs care nu este metabolizat sau reabsorbit şi care se elimină în totalitate, iniţiind o diureză destul de săracă în sodiu. Se poate administra numai când funcţia renală este integră.

La un pacient care răspunde la terapia diuretică iniţiată în spital, echilibrul hidroelectrolitic, ureea, creatinina trebuie





controlate la 1 săptămână de la externare, apoi lunar. Dacă ascita şi edemele se remit se poate opri la început, tratamentul cu furosemid şi ulterior, chiar şi cel cu spironolactonă, menţinându-se regimul hiposodat.

**Treapta III - paracenteza**. Această metodă de tratament a ascitei, cunoscută şi folosită din antichitate a avut o perioadă de "condamnare" în anii 60 când se credea că determină sindrom hepato-renal; ulterior a revenit în practica curentă, deoarece studii multiple au indicat că efectuată corect, este sigură şi eficientă. Trebuie avut în vedere că pentru 1l de lichid de ascită evacuat se pierd aproximativ 10 g proteine şi că malnutriţia pacientului se poate agrava în urma acestei manevre; este necesară şi indicată înlocuirea albuminei pierdută prin administrare i.v. de *albumină desodată*, sau măcar cu dextran 70.

*Indicaţiile paracentezei*: de primă intenţie în ascita sub tensiune care produce dispnee severă, hernii abdominale voluminoase cu risc de perforaţie; în caz de eşec al terapiei diuretice.

Condiţiile în care poate fi efectuată paracenteza sunt: pacient cu CH cel mult Child B (se exclud cei clasa C), IQ > 40%, Bl < 10mg/dl, creatinina < 3mg/dl, Tr > 40000/mmc. Se evacuează în general 5-10 l într-o şedinţă cu repetare la nevoie de 2-3ori/săptămână. Pentru fiecare litru de ascită evacuat se administrează 6-8 g albumină desodată, din care, jumătate înaintea evacuării. Albumina poate fi înlocuită cu *plasma expanders*.

**Treapta IV - tratamentul ascitei refractare.** În cazul unei ascite refractare pot fi considerate câteva metode mai speciale de tratament:

- *Ultrafiltrarea şi reinfuzia ascitei* (reperfuzia lichidului de ascită după filtrare, eventual desodare şi îmbogăţire cu albumină);

- *Şuntul peritoneo-venos* (Le Veen) realizează printr-un tub din plastic cu o valvă care limitează scurgerea unidirecţională a lichidului din cavitatea peritoneală în vena jugulară. Riscuri: peritonită bacteriană, tulburări de coagulare,

CID, febră, embolii pulmonare, hemoragii digestive, complicaţii legate de deficite de plasare (pneumotorax, tamponadă cardiacă etc.), mortalitate perioperatorie mare.

- *Şunt porto-cav transjugular* (TIPS) este o metodă prin care se implantează intrahepatic pe cale jugulară o *proteză metalică* ce uneşte un ram din suprahepatică cu un ram de portă. Metoda utilizată la început doar pentru tratamentul şi prevenirea hemoragiilor digestive prin efracţie de varice eso-gastrice realizează o scădere a presiunii portale cu efecte favorabile asupra hemodinamicii pacientului cirotic. Este eficace în 80% din cazuri.

- *Transplantul hepatic*. Orice bolnav cu CH cu ascită refractară ar trebui inclus pe lista de transplant hepatic deoarece şansa unui astfel de pacient să supravieţuiască în următorii 2 ani este de sub 40%.

- În curs de evaluare pentru ascita refractară sunt: *ornipresina, octreotidul* şi *midodrine*.

***Peritonita bacteriană spontană*** (infecţia lichidului de ascită fără o sursă evidentă de infecţie) este o *complicaţie a ascitei* cirotice care apare în circa 8% din cazurile de CH Child B şi C. Apare deseori la pacienţii internaţi, după internare, la pacienţii gravi care au hemoragie digestivă, insuficienţă renală sau au necesitat tehnici invazive. *Infecţia lichidului de ascită* este de regulă monomicrobiană, germenele fiind reprezentativ pentru flora normală intestinală (*E. Coli, Streptococ grup D*) şi calea de realizare este *hematogenă. Tabloul clinic* este variabil, descriindu-se trei tipuri:

1) pacient cirotic care nu a avut ascită, instalează fulminant sindromul ascitic concomitent cu alterarea stării generale, febră, encefalopatie hepatică, icter;

2) bolnav cu ascită, eventual cu un factor favorizant identificat (hemoragie digestivă) care prezintă febră, dureri abdominale difuze, eventual apărare abdominală dar nu contractură şi care precipită encefalopatia hepatică;





3) bolnav cu ascită care nu prezintă decât simptome minime care nu orientează diagnosticul către peritonita bacteriană spontană, ci doar o agravare a stării generale cu progresia rapidă a insuficienţei hepatice. În faţa unui grad mare de suspiciune, *paracenteza diagnostică* evidenţiază un lichid câteodată tulbure, cu albumine < 1 g/l, capacitate de opsonizare mică a lichidului, pH < 7,25, L > 500/mmc din care jumătate sunt PMN (PMN > 250/mmc); *culturile din lichidul de ascită sunt pozitive* pentru un singur germene, iar *antibiograma* ghidează tratamentul. *Hemoculturile* sunt pozitive în 80% din cazuri şi este posibilă *leucocitoza*. Evoluţia spre sindrom hepato-renal este posibilă şi frecventă.

**Tratamentul** peritonitei bacteriene spontane trebuie început imediat ce s-au evidenţiat PMN>250/mmc în lichidul de ascită; se instituie *antibioterapia empirică*, indicându-se o cefalosporină de a treia generaţie, cu preferinţă pentru *cefotaxim* i v. 2g x2/zi, deoarece nu are acţiune nefrotoxică. Se mai recomandă tratamentul cu *amoxicilină - acid clavulanic* sau *ciprinol i.v.* urmate de administrare orală. La pacienţii cu antecedente de peritonită bacteriană spontană sau la cei cu proteine în ascită < 1 g/dl se recomandă profilaxia cu *norfloxacin* 400 mg/zi.

*Prognosticul* pacienţilor cu peritonită bacteriană spontană este rezervat; 50% decedează la primul episod, 69% din ceilalţi recidivează în primul an, ocazie în care alţi 50% decedează.

### *d) SINDROMUL HEPATORENAL*

*Sindromul hepato-renal* (SHR) defineşte instalarea, aparent fără nici o cauză specifică, a unei *insuficienţe renale progresive*, funcţionale, teoretic reversibile, la un pacient cu *insuficienţă hepatică gravă*. Această disfuncţie pare tipic funcţională şi nu asociază modificări morfologice ale rinichiului (un rinichi prelevat de la un pacient cu sindrom hepato-renal

poate fi transplantat cu succes, iar după transplantul hepatic sindromul hepato-renal se remite spectaculos). Această insuficiență renală pare a fi înrudită cu cea prerenală și se datorează vasoconstricției corticale cu păstrarea unei perfuzii medulare normale în condițiile în care circulația extrarenală pare a fi normală (cu excepția statusului hiperdinamic specific celor cu CH). Clinic se definește prin, *retenție hidro-sodată, oligurie, eliminarea scăzută a sodiului prin urină și proteinurie minimă.*

## TABLOU CLINIC

SHR apare la bolnavii cu CH, frecvent de etiologie alcoolică, care prezintă deja toate complicațiile severe ale bolii (ascită care necesită tratament diuretic cronic, EH, eventual hemoragie variceală). *Factorii de risc* asociați sunt malnutriția, ficatul mic, varicele esofagiene, infecțiile, hemoragia digestivă, terapia diuretică agresivă sau paracenteză intempestivă, creșterea presiunii intra-abdominale cu ascită extrem de voluminoasă, medicație nefrotoxică și dezechilibre hidro-electrolitice. Alte condiții asociate cu SHR sunt: insuficiența hepatică acută, hepatita acută virală, cancerul hepatic, metastazele hepatice, hepatectomii, steatoza hepatică acută de sarcină. Există două tipuri de SHR:

**Tipul 1**. Pacienții prezintă o *deteriorare rapid-progresivă*, în mai puțin de 2 săptămâni, cu dublarea valorii creatininei, scăderea clearence-ului acesteia la mai puțin de 20ml/minut; 80% decedează în 2 săptămâni și doar 10% trăiesc la 3 luni.

**Tipul II**. Pacienții îndeplinesc criteriile pentru diagnostic, dar deteriorarea funcției renale este mult mai *lentă;* acest tip apare la bolnavii cu rezervă funcțională hepatică, dar cu ascită refractară.

*Simptomele* sunt necaracteristice, pe primul plan situându-se afecțiunea de bază. Poate prezenta greață, slăbiciune și astenie marcată, uneori confuzie (se poate confunda cu EH). Pe primul plan apare *oliguria* (< 500ml/zi) care nu răspunde la





administrarea de albumină sau soluție de NaCl 0,9% (dacă se ameliorează după umplere pledează pentru insuficiență renală prerenală și nu pentru SHR), urmată de *retenție azotată progresivă* (cl creatinină < 40ml/min), *hiponatriurie,* asociată sau nu cu *hiponatremie și proteinurie minimă* (< 500mg/zi).

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În algoritmul diagnostic al SHR se impune excluderea oricărei cauze de insuficiență renală; există afecțiuni renale în cursul bolilor hepato-biliare (boli glomerulare datorate complexelor imune circulante în HC cu VHC sau VHB, glomeruloscleroza din CH, boli tubulare renale), sau boli, sau agresiuni în care sunt afectate concomitent atât funcția hepatică cât și cea renală, determinând așa-zisul *sindrom pseudo hepato-renal* (boală polichistică hepato-renală, hemocromatoza, B. Wilson, amiloidoza, DZ, eclampsia, panarterita nodoasă, lupusul eritematos, leptospiroza, șocul, insuficiența cardiacă, arsuri, toxine, tetraclorura de carbon, halotanul, paracetamolul, tetraciclina etc.).

În practica curentă cea mai importantă condiție care trebuie exclusă este *insuficiența renală iatrogenă* (produsă de diuretice, lactuloză, antibiotice aminoglicozide, substanțe de contrast).

## PROFILAXIE, TRATAMENT

*Prevenirea SHR* se poate face menținând echilibrul hidro-electrolitic al pacientului, monitorizând strict tratamentul diuretic, evitând substanțele hepatotoxice, administrând după paracenteză masivă albumină desodată și făcând eforturi pentru recunoașterea și tratarea precoce a hemoragiilor digestive și a peritonitei bacteriene spontane.

*Măsuri generale.*

↳ Se instituie cateter venos central și se monitorizează presiunea venoasă centrală pentru a nu se supraîncărca pacientul

cu lichide (ciroticul are complianță venoasă crescută); se administrează 1,5 l de *ser fiziologic* sau, dacă este disponibilă *albumină desodată*;

↳Se opreşte orice substanță nefrotoxică şi se investighează atent pacientul pentru sepsis (inclusiv lichidul de ascită, sonda urinară, cateterul); se instituie *tratament antibiotic* cu spectrul larg;

↳În cazul ascitei sub *tensiune-paracenteză*;

↳Corectarea tulburărilor hidro-electrolitice (problematică şi de rău augur este *hiponatremia* pentru care se încearcă restricția de fluide, albumină, soluție hipertonă 3% de NaCl cu rezultate variabile);

↳Îmbunătățirea funcției hepatice ar fi ținta ideală pentru tratament, dar din păcate posibilitățile sunt limitate; se încearcă asigurarea *nutriției optime, măsuri de substituție* (vitamine, aminoacizi, fosfolipide), *terapie suportivă* (reducerea endotoxinemiei prin administrarea de lactuloză, ornicetil). Tratamentul ideal este *transplantul hepatic*, care asigură remiterea SHR.

↳Îmbunătățirea hemodinamicii renale. S-a încercat, cu rezultate variabile, imersia în apă, cu capul afară care redirecționează circulația, îmbunătățind diureza şi natriureza. Alte metode: administrare de *albumină desodată* urmată de *manitol* sau/şi doză scăzută de *diuretice* (xipamide, furosemid cu evitarea spironolactonei).

↳*Vasodilatatoarele*. *Dopamina* (100 mg/12h) utilizată frecvent în practică cu efecte discutabile ; Prostaglandinele nu au efect.

↳*Vasoconstrictoarele*. Scopul utilizării este reducerea vasodilatației splahnice şi astfel a vasoconstricției renale reflexe. Se utilizează cu rezultate variabile diferiți agoniști ai receptorilor vasopresinei V1: *ornipresina* (25 UI/12h) este limitată ca utilizare de efectele adverse ischemice; *terlipresina* (glypressin) 2 mg/zi i.v, combinații ale acestora cu albumina.





↳Alte medicamente utilizate: *propranololul,* combinație dintre *octreotid* şi *midrodine* (agonist alfa adrenergic), *misoprostol, inhibitori ai enzimei de conversie, acetilcisteină* (150 mg/kcorp în 2h apoi 100 mg/kcorp pentru 5 zile).

↳*Şuntul porto-sistemic transjugular* poate fi urmat de îmbunătățirea funcției renale.

↳*Hemodializa* sau *dializa peritoneală* au succes limitat.

↳Sistemul de *dializă extracorporeală* prin filtru de albumină (*sistemul MARS*) este recent introdus în practica clinică cu rezultate încurajatoare în SHR tip 1.

**Prognosticul** SHR rămâne infaust, aproape toți pacienții decedând în absența transplantului hepatic.

e) *HEMORAGIA DIGESTIVĂ*

**Hemoragia digestivă superioară** (HDS) prin efracție de varice esofagiene.

Hemoragia digestivă la un pacient cirotic este frecvent *superioară* (originea deasupra ligamentului lui Treitz), dar cea *inferioară* nu este exclusă. *Cauza* HDS, manifestate prin hematemeză şi/sau melenă, la un pacient cirotic este frecvent, dar nu obligatoriu, *efracția de varice esofagiene*. Nu trebuie excluse drept posibile cauze de HDS: gastrita erozivă, gastropatia hipertensivă (manifestare a hipertensiunii portale), ulcerul gastric (mai frecvent la pacientul cirotic decât în populația generală) sau duodenal, sindromul Mallory-Weiss etc. Hemoragia digestivă inferioară, manifestată prin *rectoragie*, poate avea aceleaşi cauze ca la pacientul non-cirotic, dar specific acestuia este cea hemoroidală (hemoroizi voluminoşi, consecință a hipertensiunii portale) şi colopatia hipertensivă. Orice hemoragie la un cirotic are un grad de gravitate sporit, deoarece CH asociază o coagulopatie de cauză complexă (factori de coagulare deficitari, trombocitopenie, vasopatie, consum sporit de factori de coagulare etc.) şi pentru că homeostazia acestui tip de pacient este foarte precară.

***HDS prin efracţie de varice esofagiene*** *(VE)*. Una dintre consecinţele notabile ale hipertensiunii portale este formarea circulaţiei colaterale profunde, exprimate clinic prin apariţia *varicelor esofagiene* şi *gastrice*, care incumbă un risc mare de sângerare. Peste 50% din cei diagnosticaţi cu CH dezvoltă VE într-un an şi 90% în 10 ani, iar 30-50% dintre aceştia vor sângera la un moment dat, cu un risc de recurenţă a sângerării de 70%. HDS prin efracţia de VE reprezintă o complicaţie cu pronostic infaust, 30-50% decedând la prima HDS; la clasa Child A mortalitatea este de 10%, clasa Child B-40% şi peste 70% la cei cu clasa Child C.

Varicele esofagiene sunt de obicei asimptomatice; pot avea un singur simptom dar de o importanţă deosebită, deoarece pune viaţa pacientului în pericol: **HDS,** de regulă masivă, manifestată cu **hematemeză,** însoţită sau nu de melenă. De obicei apare seara, în timpul nopţii, sau dimineaţa, nu este precedată de semne premonitorii, este în cantitate de 500-1000 ml şi poate apărea în reprize (pauze datorate necesităţii acumulării sângelui în stomac). Melena izolată este excepţională. Prezenţa varicelor nu este suficientă pentru a produce hemoragia digestivă; alţi factori sunt la fel se importanţi: gradul hipertensiunii portale, prezenţa atrofiei mucoase, hiperaciditate, tulburări severe de coagulare.

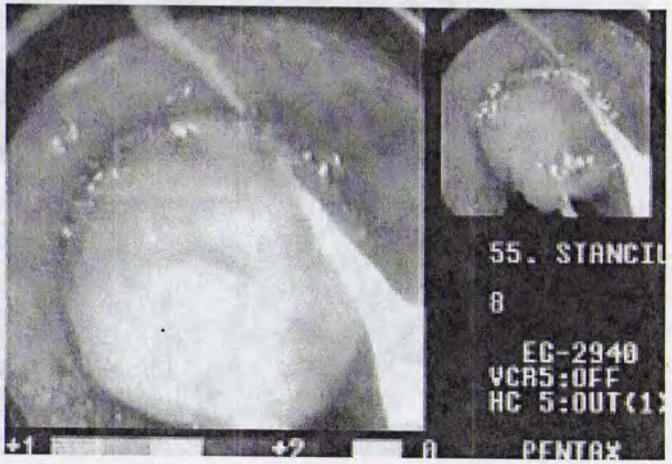
Producerea HDS la un pacient, în marea majoritate a cazurilor cirotic, determină prăbuşirea funcţiei hepatice; anemia şi hipoxia consecutivă duc la alterarea oxigenării celulei hepatice; scăderea TA pune în pericol vitalitatea nodulilor de regenerare; produşii de catabolism ai sângelui în intestin se pare că produc direct injurie hepatică, iar creşterea produşilor nitrogenici precipită encefalopatia hepatică şi coma. Identificarea activă a varicelor esofagiene la pacientul hepatic, descrierea exactă a mărimii, culorii, prezenţa sau nu a semnelor de alarmă pentru iminenţa unei HDS sau a stigmatelor de

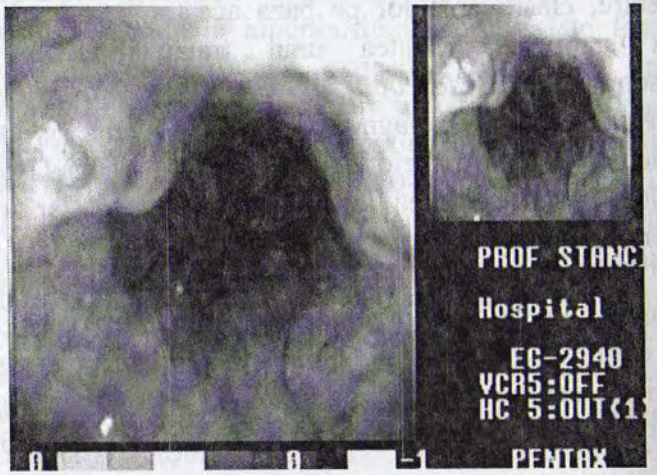




sângerare, clasificarea lor pe baza acestor parametri pentru a putea stabili necesitatea unui tratament, sunt sarcina endoscopistului. *Endoscopia este metoda ideală de evaluare a varicelor*, permiţând diagnosticul atât al varicelor esofagiene incipiente cât şi a celor gastrice (care scapă examenului radiologic) şi încadrarea lor în grupe de risc, iar în caz de sângerare, tratamentul endoscopic imediat.

Recunoaşterea prezenţei varicelor esofagiene este simplă (seamănă cu cele de la nivelul membrelor inferioare!); varicele apar ca nişte *proeminenţe sinuoase cu traiect longitudinal*, uneori cu aspect tortuos sau de şirag de mărgele, sau chiar aspect pseudotumoral, de o culoare mai albăstrie (fig. 33).





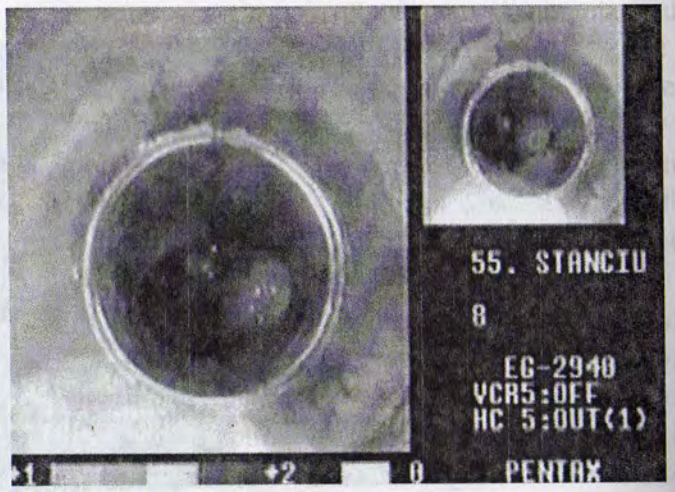




**Fig. 33** Aspect endoscopic sugestiv pentru varice esofagiene std. IV, congestive.
Aspect endoscopic al varicelor esofagiene ligaturate cu benzi elastice
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*





**Diagnosticul pozitiv**

Criteriile de diagnostic pentru SHR se pot observa în tab. 43.

*Tabelul 43*

**Criterii de diagnostic pentru SHR**
*(modificat după S. Sherlock şi J. Dooley)*

| *Criterii majore* | *Criterii minore* |
|---|---|
| 1. Filtrare glomerulară scăzută (creatinină serică>1,5 mg/dl ori *cl* creatinină < 40ml/min)<br>2. Absenţa şocului, sepsisului, pierderilor de fluide sau medicamentelor nefrotoxice<br>3. Lipsa de răspuns la oprirea diureticelor şi administrarea de 1,5 l *plasma expanders*<br>4. Proteinurie < 500mg/dl, absenţa semnelor ecografice de boală renală, eventual evidenţierea creşterii rezistenţei arteriale renale. | 1. Oligurie < 500ml/zi<br>2. Na urinar < 10mEq/zi)<br>3. Osmolaritatea urinară > osmolaritatea plasmei<br>4. Na plasmatic < 130mEq/l<br>5. Hematii urinare < 50/câmp |

Varicele esofagiene se clasifică în funcţie de mărime în patru grade, după cum se observă în tab.44.

O altă clasificare, care consideră elementele ce ţin de *mucoasa* care acoperă varicele şi reuşeşte să stabilească un *prognostic* şi unele *implicaţii clinice* este prezentată în tab.45.

*Tabelul 44*

**Clasificarea varicelor esofagiene în funcție de mărime**

| Gradul varicelor | Descrierea varicelor |
|---|---|
| 1 | Vene cu traiect strict longitudinal, dilatate, care sunt doar uşor elevate;<br>1-3 mm |
| 2 | Dilatații tortuoase şi varicozități care protruzionează cuprinzând mai puțin de 1/3 din lumen;<br>3-5 mm |
| 3 | Dilatații tortuoase care protruzionează cuprinzând mai mult de 1/3 din lumen;<br>6-10 mm |
| 4 | Dilatații venoase cu aspect pseudotumoral care cuprind mai mult de 2/3 din lumen.<br>Peste 10 mm |

*Tabelul 45*

**Clasificarea varicelor în funcție de tipul evolutiv**

| Tip de varice esofagiene | Descriere, riscuri asociate |
|---|---|
| Silențioase | Varice albicioase sau albăstrii cu mucoasă care le acoperă intactă; nu au risc de sângerare şi nu necesită tratament |
| Congestionate | Protruzii albastre sau violacee acoperite de mucoasă edematiată prezentând semnul petelor - cireaşă („cherry spots"), marcaje murale roşii sau aspecte hemocistice, care sunt de fapt dilatații ale venulelor subepiteliale cu perete foarte subțire (un fel de varice pe varice); aspectul demonstrează iminența sângerării sau resângerării şi necesită tratament activ medicamentos sau endoscopic. |





| | |
|---|---|
| Sângerânde | Varice cu sângerare activă printr-o ruptură a suprafeței unui varice; sclerozarea sau ligatura elastică sunt imperios necesare. |
| Cu stigmate de sângerare (sângerare stagnată) | Varice care prezintă un cheag aderent la locul efracției la ore după HDS sau, la zile după eveniment, a unor dopuri de fibrină sau o elevare ca un mamelon alb („white nipple sign") ce astupă defectul. |
| Trombozate | Varicele după o sclerozare eficace sunt observabile doar ca nişte mici protruzii nodulare albicioase sau cicatrici albe cu modificări de tip cicatriceal şi la nivelul mucoasei învecinate. |

Riscul de sângerare depinde în primul rând de mărimea VE, prezența marcajelor roşii murale şi de clasa Child în care este plasat pacientul (risc maxim la clasa C).

În timpul episodului hemoragic endoscopia trebuie să specifice fără dubiu sursa sângerării şi prezența altor leziuni potențial sângerânde.

*Momentul când trebuie efectuată endoscopia în caz de HDS: când bolnavul este stabil hemodinamic şi conținutul gastric este evacuat, în condiții de monitorizare şi pulsoximetrie.*

## TRATAMENTUL HDS PRIN EFRACȚIE DE VE

În acelaşi timp cu stabilirea pe criterii clinice a diagnosticului de HDS şi înaintea stabilirii pe baza endoscopiei a cauzei variceale şi a activității sângerării, trebuie să se facă eforturi pentru evaluarea pierderilor de sânge şi a consecințelor hemodinamice.

**Măsuri imediate:**

- Internarea în serviciu de terapie intensivă, asigurarea uneia sau a două linii venoase perfuzie de aşteptare cu soluții cristaloide.

- Evaluarea parametrilor hemodinamici; pierderea a 800-900 ml sânge produce tahicardie, scăderea TA, a debitului cardiac, a presiunii venoase centrale (PVC).
- Recoltarea grupului sanghin;
- Recoltarea repetată a Ht, Hb.
- Recoltarea Tr, ureei, creatininei, fibrinogenului, electroliților, IQ, AT III.
- Plasarea unei sonde gastrice care atestă prezența sângelui, permite evacuarea conținutului și irigarea stomacului.
- Oprirea alimentației p.o; se reia cu lichide reci.
- Administrarea profilactică a unui antibiotic (ciprofloxacin).
- Efectuarea **endoscopiei** pentru a identifica leziunea sângerândă, a atesta activitatea sângerării, a evalua riscul resângerării și eventual de a aplica tratamente de tipul sclerozării sau ligaturii elastice.

**Terapia de reechilibrare hemodinamică:**

- de preferat, sub controlul PVC pentru evitarea hiperhidratării.
- se administrează soluții cristaloide (Ringer lactat).
- soluțiile de glucoză sunt folosite drept vector pentru medicamente; nu se recomandă soluțiile de glucoză concentrate, fructoză, xiloză, lipide deoarece cresc presiunea portală și nici a dextranului deoarece inhibă agregarea plachetară.
- HAES este un substitut acceptabil pentru plasmă.
- soluțiile de albumină umană sunt recomandate când sunt disponibile.
- Plasma proaspătă congelată este utilă atât pentru echilibrarea hemodinamică cât mai ales pentru aportul de factori de coagulare.
- Masă eritrocitară sau sângele integral, având ca scop atingerea unei Hb de 11g/l sau a unui Ht de peste 25% (se recomandă 10ml calciu pentru 4 unități sânge și 40 ml bicarbonat pentru a preveni acidoza de transfuzie).





*Medicația hemostatică* are efect discutabil: trombină uscată 2 g p.o x 3/zi.; Venostat (Reptilase-Kramer) 1f (1 ml) i.v. sau s.c. la 6-8 h; Etamsilat (Dicynone) (1f = 250mg) 2 f i.v. apoi 2 f i.m. la 6-8 h; Calciu gluconat 1-2 f/zi i.v. lent; Carbazocromă (Adrenostazin, 1f = 1,5 mg) i.m. sau în perfuzie 1-3 f/zi.

*Măsuri de prevenire a encefalopatiei portale*: îndepărtarea conținutului sanghin intestinal (sursă de amoniu, produși azotați) prin aspirație, irigarea stomacului cu soluții reci cloruro-sodice sau cu manitol, bicarbonate, clisme înalte cu lactuloză, administrare de *Neomicină, Normix* sau perfuzii cu *Ornicetil*.

Posibilitățile terapeutice care se adresează hemoragiei variceale cuprind mai multe opțiuni, care trebuie folosite modulat, de multe ori în combinație, în funcție de pacient și experiența centrului.

**Tratamentul cu medicamente vaso-active** (tab.46)

Acest tip de medicamente *scade presiunea portală* scăzând debitul HDS sau chiar oprind-o, facilitând efectuarea endoscopiei și a manevrelor terapeutice; ar trebui inițiat înaintea internării în spital, în salvare sau camera de gardă, anterior oricărei manevre diagnostice. Se folosesc mai multe tipuri de substanțe vaso-active:

*Vasopresina* a fost primul medicament folosit pentru scăderea presiunii portale în HDS; din păcate are efecte adverse notabile (ischemie miocardică, intestinală, dureri abdominale, paloare, hipertensiune, edem pulmonar acut) care îi limitează folosirea. Utilizarea în combinație cu *nitroglicerina* scade efectele adverse. Doza recomandată 0,4-0,8 UI/min i.v. cu efect terapeutic în 30-70% din cazuri; a fost înlocuită de derivați sintetici.

*Glypressina (Terlipresina)* este un derivat sintetic al vasopresinei, mai activ. Se administrează în bolus de 1-2 mg, în 10 ml ser fiziologic la 4-6h și produce hemostază în 60-90% din cazuri. Se combină cu un nitrat în administrare sublinguală.

*Somatostatina* scade presiunea portală şi fluxul în vena azygos. Ideal, se recomandă administrarea unui bolus de 250 µg înainte de internare urmată de 250 µg/h în perfuzie 5 zile. Este eficient în oprirea HDS şi facilitează tehnicile endoscopice. Efecte adverse: hiperglicemia.

*Octreotidul* scade presiunea portală, fluxul în vena azygos şi mezenterică, presiunea intravariceală, având efect hemostatic în 80-85% din cazuri. Doza este de 50 µg i.v. în bolus urmată de perfuzie i.v. continuă cu 25-50 µg/h, 2 zile.

*Tabelul 46*

**Medicamente vaso-active recomandate în HDS variceală**

| Medicament | Bolus iniţial | Doză de întreţinere | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|
| Terlipresina | 2 mg i.v. | 1-2 mg/4h i.v. | 2 zile |
| Somatostatina | 250 µg i.v. | 250 µg/h | 5 zile |
| Octreotid | 50 µg i.v. | 25-50 µg/h i.v. | 5 zile |

*Nitraţii:* isosorbit-dinitrat sau –mononitrat şi glyceril trinitrat au efecte favorabile asupra scăderii presiunii portale. Doza 10 mg/zi.

***Tratament vaso-activ profilactic***

*Molsidomine*, în administrare orală cronică, scade presiunea variceală fiind recomandat pentru profilaxia secundară.

*Beta-blocantele* (propranolol sau nadolol) sunt folosite pentru profilaxia primară sau secundară a HDS variceale, în doză stabilită prin tatonare, astfel încât frecvenţa cardiacă să scadă cu 25% şi TA să se menţină peste 90 mm Hg. Efectele adverse al propranololului sunt uneori importante, bradicardie, hipotensiune, bronhospasm, sindrom Raynaud.





Combinaţia *propranolol + molsidomine* sau *propranolol + spironolactonă*, mai ales dacă urmează unei tehnici endoscopice scade incidenţa HDS variceale.

## TRATAMENTUL ENDOSCOPIC AL HDS VARICEALE

***Sclerozarea varicelor esofagiene***

*Sclerozarea varicelor esofagiene* este acceptată începând din anii '80 ca fiind metoda de elecţie pentru tratamentul varicelor esofagiene sângerânde şi are eficienţă imediată de peste 80%.

*Indicaţiile* sclerozării sunt: varicele esofagiene sângerânde sau care au sângerat.

*Scopurile* sclerozării sunt oprirea sângerării, profilaxia secundară a hemoragiei şi eradicarea varicelor. Tehnica trebuie folosită numai de endoscopiştii cu experienţă, deoarece, deşi relativ simplă, este grevată de complicaţii serioase.

*Condiţiile preliminare* pentru realizarea sclerozării în plină sângerare sunt: bolnav cu stare hemodinamică acceptabilă, care nu prezintă sângerare masivă (în condiţiile în care TA este mică, sângerarea masivă, varicele eventual aplatizate şi imaginea endoscopică de proastă calitate, sclerozarea poate determina doar complicaţiile fără a obţine şi beneficiul), la care s-a realizat aspiraţia conţinutului gastric, eventual intubaţi, de preferinţă într-un serviciu de terapie intensivă, monitorizarea strictă a pacientului cu pulsoximetrie, EKG şi asigurarea unei linii venoase. În cazul unei sângerări masive se recomandă utilizarea temporară a unei alte metode de oprire a sângerării (de preferat *compresia cu balon Sengstaken-Blakemore*) timp de 6-8 ore după care se recurge la sclerozare. Menţinerea unui balon mai mult de 8 ore traumatizează mucoasa esofagiană şi compromite sclerozarea.

Ca sclerozanţi se folosesc diverse substanţe, condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească sunt: *controlul imediat al*

*sângerării*, inițierea *trombozei venoase*, determinarea unei *inflamații necrozante* care să nu asocieze ulcerație și în cele din urmă să determine *obliterarea* și eradicarea lor. Nu există un sclerozant perfect dar există o ofertă largă de substanțe care îndeplinesc parțial condițiile: *alcoolul absolut* (ieftin, relativ eficace, dar determină frecvent ulcerații destul de mari), *etanolamina oleat, polidocanolul, moruatul de sodiu, tetradecilsulfatul de sodiu* și mai recent *substanțele adezive*. În serviciul nostru există o experiență de 20 ani în sclerozarea cu alcool absolut, dar ulcerațiile extinse și stenozele postsclerozare au avut o incidență mai mică decât cea citată, probabil datorită faptului că s-au injectat volume relativ mici.

După sclerozare, se recomandă un regim lichidian 2-3 zile și un inhibitor de pompă de protoni (IPP) - omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, esomeprazole – care s-a dovedit benefic grăbind vindecarea ulcerațiilor postsclerozare.

Pentru *eradicarea varicelor* sunt necesare în medie 6 ședințe, la interval de o săptămână.

*Complicațiile* citate sunt multiple și frecvente: ulcerații (20-87% din cazuri), aspirație cu pneumopatie consecutivă (5-15%), pleurezie (3-18%), stenoze esofagiene (3-31%), perforație (2-6%), bacteriemii, septicemii (< 3%), tromboze sistemice și portale (3-5%). Incidente minore sunt prezente la majoritatea pacienților: dureri toracice anterioare, febră moderată sau disfagie.

O treime din pacienți prezintă recurența varicelor esofagiene la un an după obliterare, fiind indicată resclerozarea.

***Ligatura elastică a varicelor esofagiene***

Această tehnică are aceleași scopuri și indicații ca scleroterapia, dar se pare că are mult mai puține complicații. Este o tehnică destul de veche, fiind recunoscută ca standard pentru tratamentul hemoroizilor interni simptomatici, arie în care și-a dovedit eficacitatea și superioritatea față de sclerozare.





A fost preluată pentru eradicarea varicelor esofagiene și a căpătat o mare popularitate printre endoscopiști. *Principiul metodei* este același ca și în cazul hemoroizilor: la capătul distal al endoscopului se atașează un mic cilindru cu 4-10 benzi elastice circulare fixate; un sistem de declanșare care are la bază un fir de ață - lasou trecut prin cilindru și apoi prin canalul de biopsie și legat la un sistem cu rotițe la a cărei mișcare, în sensul acelor de ceasornic, aruncă câte un elastic. Pentru a ligatura varicele, acesta trebuie întâi aspirat complet în cilindru, astfel încât, atunci când banda elastică circulară este aruncată, să se fixeze la baza acestuia.

După ligatură se recomandă *dietă hidrică* 1-2 zile.

Complicațiile posibile sunt: disfagie, durere retrosternală care se remit la 1-2 zile spontan; ulcerul și stricturile sunt rare, iar complicațiile sistemice lipsesc.

## TAMPONADA CU BALON SENGSTAKEN-BLACKEMORE

Deși această metodă este utilizată mai puțin frecvent în ultimii ani, odată cu dezvoltarea tehnicilor endoscopice și utilizării medicamentelor vaso-active, rămâne totuși cea mai sigură, dar și cea mai neplăcută metodă de sistare a sângerării variceale catastrofale și trebuie folosită când celelalte metode sunt ineficiente. *Sonda Sengstaken-Blakemore* este formată din trei sau patru (varianta Linton-Nachlas) *catetere cu orificiu terminal*, două prevăzute cu balonaș; acestea asigură insuflarea balonului gastric, esofagian, aspirația conținutului gastric și respectiv esofagian (fig. 34).

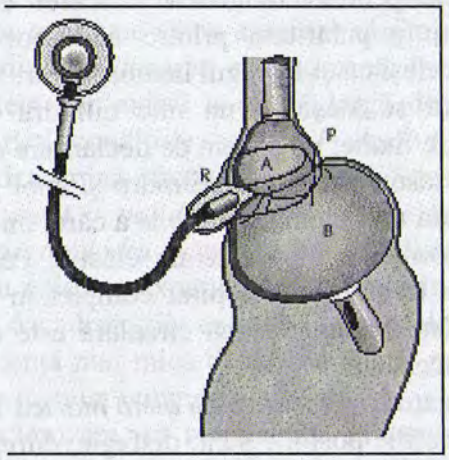



**Fig. 34** Reprezentarea grafică a sondei utilizată pentru tamponada variceală

*Principii de utilizare.* După golirea conţinutului gastric, cu ajutorul a doi asistenţi, medicul introduce pe gură, sau nas, sonda perfect decomprimată, eventual scoasă atunci din frigider (frigul rigidizează sonda şi o face mai uşor de înghiţit). După introducerea în stomac, se introduc 250 ml *aer* în balonul gastric, aspirându-se permanent conţinutul gastric prin tubul gastric; se trage de tub spre exterior până se simte rezistenţă, după care se insuflă balonul esofagian până la o presiune de 40-50 mm Hg (mai mare decât cea variceală), după care se fixează tubul în poziţie, exercitând o uşoară tracţiune, la pat (uneori, cu ajutorul unei pungi de 250 ml de ser). Tamponada cu balon opreşte sângerarea în peste 90% din cazuri. Complicaţiile metodei: migrarea balonului în orofaringe cu asfixie, ulceraţii sau pneumonie de aspiraţie; la scoaterea sondei HDS poate recidiva.





## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HDS VARICEALE

*De urgenţă. Ligatura transesofagiană chirurgicală* sau *şunturile porto-sistemice chirurgicale* (mortalitate peri-operatorie mare) sau *transjugular.*

*Pentru profilaxia resângerării* se poate apela la mai multe metode chirurgicale sau intervenţionale care au la pacienţii incorect selectaţi o mortalitate de 50% şi doar de 5% la cei cu indicaţie corect stabilită.

Şunturile porto-sistemice utilizate sunt:

1) *porto-cave*, utilizate rar din cauza deteriorării funcţiei hepatice, riscului mare de EH şi compromiterii transplantului hepatic;

2) *mezo-cave,* este tehnic uşor prin utilizarea unei proteze; au risc mare de obstruare cu reapariţia sângerării; nu interferă cu transplantul hepatic.

3) *spleno-renale*, selective, are valoare mai ales pentru varicele gastrice, dar sunt tehnic dificile şi au acelaşi risc de EH ca tipurile neselective.

*Şuntul porto-sistemic* transjugular (TIPS) este o alternativă valoroasă în centrele care deţin competenţă în această tehnică aplicabilă însă la cei cu CH clasa Child A şi B; mortalitatea perioperatorie este mică, dar complicaţiile sunt posibile şi multiple (hemoragie, malpoziţia protezei, infecţii, hemoliză, tromboză portală sau splenică, EH, agravarea CH, stenoza şuntului).

*Transplantul hepatic* reprezintă opţiunea ideală de tratament, deoarece pe primul plan se află insuficienţa hepatică şi nu pierderea de sânge şi este singura metodă care măreşte durata de supravieţuire.

*f) COMPLICAŢIILE HEPATO-PULMONARE* sunt diverse şi puţin cunoscute:

*Sindromul hepato-pulmonar* este caracterizat prin hipoxemie, hipercapnie, vasodilataţie pulmonară în absenţa unei afecţiuni cardiace sau pulmonare recunoscute; se recunoaşte o creştere a gradientului de oxigen alveolocapilar cu hipoxemie,

cu scăderea presiunii parţiale a O2 la schimbarea poziţiei din clinostatism în ortostatism şi prezenţa unor şunturi arterio-venoase cu dezechilibre ventilaţie/perfuzie.

*Hipertensiunea pulmonară primară* este caracterizată prin creşterea presiunii în artera pulmonară > 20 mm Hg. Clinic: dispnee de efort, sincope ocazionale, dureri toracice, oboseală, vertij. Examenul clinic evidenţiază un zgomot II întărit şi posibil un suflu sistolic. EKG - hipertrofie VD; Rx - proeminenţa arterei pulmonare; ecocardiografia, cateterizarea evaluează gradientele presionale. Tratament dificil cu rezultate slabe: antagonişti de calciu, albastru de metilen, spironolactonă + molsidomine + beta-blocant.

*Hidrotoraxul cirotic*, este definit ca acumularea de lichid de ascită în cavitatea pleurală, în absenţa unei afecţiuni cardiace sau pulmonare. Este o complicaţie obişnuită a cirozei hepatice, prevalenţa fiind raportată între 0,4 şi 12,2% şi creează probleme clinice speciale.

Mecanismul de formare a hidrotoraxului. Mai multe mecanisme au fost sugerate a fi implicate în producerea hidrotoraxului cirotic: hipoalbuminemia, anastomozele sistemului port cu vena azygos, pasajul lichidului de ascită prin canalul diafragmatic sau prin limfaticele transdiafragmatice, trecerea lichidului direct prin breşele diafragmatice. Dintre aceste ipoteze s-au găsit argumente de susţinere doar pentru ultimul mecanism.

Hidrotoraxul cirotic este unilateral în 98% din cazuri; localizarea este dreaptă în 85,4% din cazuri, 12,5% stângă şi 2,1% bilaterală. În caz de simfiză pleurală dreaptă, hidrotoraxul apare pe stânga. În 95% din cazuri pacientul prezintă ascită decelabilă uşor clinic, de importanţă variabilă. În 5% din cazuri poate exista un hidrotorax în absenţa ascitei.

*Clinic*, simptomele sunt variabile de la minime sau absente la detresă respiratorie gravă, în condiţiile când lichidul s-a acumulat rapid. Suprainfecţia bacteriană, empiemul spontan, nu adaugă simptome specifice.





*Diagnosticul* este facil la un pacient cunoscut cirotic cu ascită şi hidrotorax drept unilateral, identificat prin examen radiologic sau ecografic. În aceste condiţii puncţia pleurală exploratorie este inutilă. Dacă, însă, epanşamentul este localizat pe stânga, puncţia pleurală se poate dovedi utilă. Evidenţierea *unui lichid sero-citrin, cu Rivalta negativ*, paucicelular (<250 celule/mmc), sărac în proteine(mai puţin de 25 g/l) indică hidrotoraxul cirotic. Concentraţia proteinelor, colesterolului şi lipidelor totale din cavitatea pleurală poate fi mai mare decât în cea peritoneală, datorită particularităţilor de reabsorbţie locală. De regulă, efectuarea unor investigaţii suplimentare, de tipul ecocardiografiei sau testelor funcţionale respiratorii nu este nici necesară nici indicată. Demonstrarea faptului că originea lichidului este abdominală, se poate face prin injectarea intra-abdominală de albumină marcată cu $Tc^{99}$, care va fi urmată aproape imediat de apariţia radioactivităţii pleurale; acest test nu este necesar decât excepţional, când hidrotoraxul este stâng, ascita lipseşte, iar diagnosticul de ciroză este indecis. Biopsia pleurală nu este indicată; rezultatul ar fi normal. Recent, *tehnicile de ecografie Doppler* şi *rezonanţă magnetică nucleară*, permit evidenţierea breşelor diafragmatice.

O problemă de diagnostic în cazul hidrotoraxului cirotic o reprezintă, în mod foarte asemănător ca în cazul ascitei, *empiemul bacterian spontan*. Acesta complică aproximativ 13% din hidrotoraxul cirotic şi este asociat cu o mortalitate de circa 20%. *Puncţia pleurală exploratorie cu însămânţări pe mediu specific pentru aerobi şi anaerobi*, indică peste 250 polimorfonucleare pe mmc şi prezenţa unui germen de origine enterică; *hemoculturile* pot fi pozitive în 75% din cazuri.

*Tratamentul hidrotoraxului cirotic*

În cazul unui hidrotorax asimptomatic, în cantitate mică sau medie, terapia nu ridică probleme deosebite, regimul desodat şi combinaţia dintre un diuretic de ansă cu unul care economiseşte potasiu fiind suficiente.

În cazul unui hidrotorax simptomatic se recomandă o *puncţie evacuatorie* (maxim 1-1,5 l pentru a evita riscul edemului *a vacuo*) care ameliorează rapid simptomele. Trebuie luate în considerare înainte de efectuarea puncţiei, riscurile majore ale acesteia: *hemoragie şi pneumotorax*. Repetarea evacuării trebuie privită cu mare precauţie, riscul sindromului de disfuncţie circulatorie fiind notabil. Dacă ascita coexistentă este voluminoasă, se recomandă ca primă etapă paracenteza care ameliorează simptomatologia şi va face puncţia pleurală mai uşor de efectuat. Plasarea unui dren toracic nu este indicată deoarece duce la hiponatremie şi accentuarea malnutriţiei proteice secundare pierderilor pleurale.

În cazul empiemului spontan se foloseşte de primă intenţie (cu toate că, în analogie cu peritonita bacteriană spontană se pare că şi alte antibiotice sunt eficace) *cefotaximul* intravenos. Se indică profilaxia secundară cu norfloxacin (400mg/zi).

*Tratamentul hidrotoraxului refractar*

✧*Hidrotoraxul refractar* – care nu răspunde la un tratament diuretic corect-pune probleme terapeutice dificile. Arsenalul terapeutic disponibil are rezultate variabile. În ordine, se apelează la următoarele resurse:

✧*Pleurodesa chimică* (simfizarea) este bine tolerată şi are efecte durabile în circa jumătate din cazuri, în restul însă recidivează. Folosirea în plus a ventilaţiei cu presiune pozitivă pare a creşte şansa de succes.

✧*Derivaţiile pleuro-peritoneale* cu plasarea unei valve Denver are succes în unele cazuri. Se poate asocia cu o valvă peritoneo-jugulară, manevre care sunt grevate de riscuri şi care asigură rezolvarea hidrotoraxului doar temporar.

✧*Intervenţiile chirurgicale* de reparare a breşelor diafragmatice erau prea riscante înainte de introducerea metodelor laparoscopice; chiar cu metodele minim invazive se pare că metoda nu are efecte deosebite, deoarece hidrotoraxul





recidivează într-un interval de câteva luni şi nu are efect asupra ascitei.

✧*Şuntul intrahepatic porto-sistemic transjugular* (TIPS) este o metodă care are câteva avantaje notabile: eficacitate acceptabilă (la circa jumătate din pacienţi hidrotoraxul nu recidivează), efect favorabil asupra ascitei, îmbunătăţirea la unii pacienţi a scorului Child, nu influenţează negativ şansele pacienţilor de a fi transplantaţi hepatic. La o minoritate din pacienţi se poate produce agravarea insuficienţei hepatice cu deces imediat după TIPS. Trebuie adăugat la aceasta preţul de cost ridicat şi numărul restrâns de specialişti capabili de a efectua procedura.

*g). LITIAZA BILIARĂ* este de 4-5 ori mai frecventă la cirotici; este cu *calculi de bilirubină* sau *micşti*, nu este decât rareori simptomatică şi nu necesită tratament. Diagnosticul este ecografic.

*h) CANCERUL HEPATOCELULAR* (CHC) este una din cele mai severe complicaţii ale CH. Riscul CHC este variabil, între 4-55%, fiind mai mare la bărbaţi, la cei cu CH de cauză virală B, C, D, hemocromatoză, deficit alfa-1-antitripsină şi la forma macronodulară.

Durata de la diagnosticul CH la identificarea CHC este variabilă; 4 ani pentru CH cu VHB, 8 ani în cea alcoolică.

**Diagnosticul** se bazează pe monitorizarea *alfa1-fetoproteinei* (valoarea iniţială fiind considerată normală şi creşterea comparativ cu această valoare este considerată suspectă) şi pe *examenele imagistice*: ecografia este o tehnică utilizată pentru supraveghere (fig 35); TC spirală şi RM permite identificarea precisă a leziunilor înlocuitoare de spaţiu permiţând biopsierea percutană cu ac fin. Laparoscopia poate fi adoptată pentru diagnostic şi prelevarea biopsiilor sau citologiei.

*Tratamentul*: alcoolizare, tratament prin radiofrecvenţă, chirurgie, transplant hepatic.

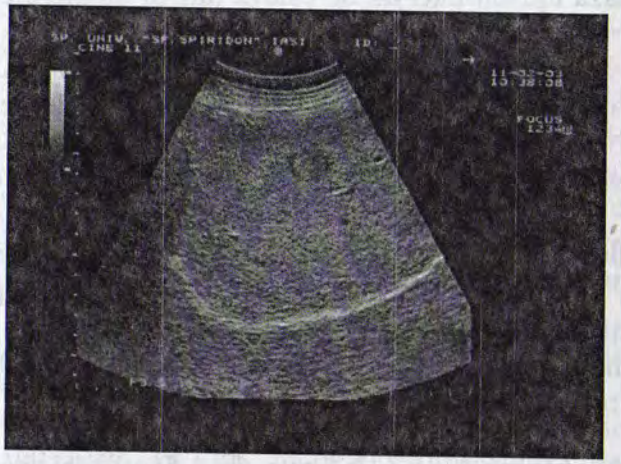


**Fig. 35** Aspect ecografic sugestiv pentru CHC
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

*ALTE COMPLICAŢII:*

*Pileflebita* manifestată prin febră, dureri abdominale, meteorism, mărirea bruscă a ascitei; spleno-portografia stabileşte diagnosticul. Tratament: antibiotice, antalgice.

*Complicaţiile ombilicului evaginat* (omfalită, ruptură, încarcerare, ocluzie).

*Tromboză venă portă.*

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL CIROZELOR HEPATICE

*Diagnosticul diferenţial* este diferit în funcţie de stadiul de compensare sau decompensare a CH.

• În faza compensată se face în principal cu:

1) hepatitele cronice de diferite etiologii, de care se diferenţiază în primul rând prin puncţie biopsie hepatică;

2) cu alte cauze de hepatomegalie (vezi cap. Hepatomegalia).





• În faza de decompensare diagnosticul diferenţial se confundă cu diagnosticul diferenţial al sindromului care predomină (ascito-edematos, EH, SHR, HDS, icter) şi care este discutat la capitolele respective.

## TRATAMENTUL CIROZELOR HEPATICE COMPENSATE

Există mai multe tipuri de tratamente propuse în CH compensată: etiologic, patogenic, de prevenire a progresiei bolii, simptomatic, al complicaţiilor şi transplantul hepatic.

✧ *Tratamentul etiologic*: evitarea alcoolului, tratamentul antiviral (interferon + ribavirină în CH cu VHC recomandată cu reţinere; lamivudină în cea cu VHB bine suportată dar grevată de dezvoltarea virusurilor mutanţi şi de precipitarea insuficienţei hepatice).

✧ *Tratamentul patogenic*: flebotomia în hemocromatoză, D-penicilamina în Boala Wilson, evitarea ultravioletelor în porfirie, continuarea imunosupresiei în formele autoimune.

✧ *Tratamentul de oprire a progresiei bolii*. Rezultatele sunt discutabile dar s-a propus:

- acid ursodeoxicolic - prevenirea colestazei;
- silimarina - inhibă peroxidarea lipidelor şi are efect antifibrozant;
- colchicina - antifibrozant:
- ornitina aspartat - combate hiperamoniemia.

✧ *Tratamentul simptomatic*. Combaterea simptomelor care scad calitatea vieţii pacientului este o sarcină dificilă a medicului care trebuie să stabilească cu pacientul o relaţie de încredere în care să colaboreze pentru minimalizarea consecinţelor nefavorabile ale afecţiunii.

✧ *Alimentaţia* pacientului cirotic trebuie să respecte regulile generale; *dieta* trebuie să cuprindă circa 2000 cal, bine echilibrată (carbohidraţi/proteine/lipide = 40/20/40 sau 50/20/30), împărţită în 5 mese. Când există tendinţă spre EH se scade

proporţia de proteine, se recomandă proteinele vegetale; dacă există o tendinţă de retenţie de fluide, sarea trebuie să fie consumată cu atenţie, să nu se depăşească 7 g/zi. Maldigestia/malabsorbţia ciroticului datorată hipertensiunii portale sau deficitului de săruri biliare poate fi contrabalansată de suplimentare vitaminică, zinc, seleniu sau fosfolipide esenţiale.

În *malnutriţie* se poate apela la *nutriţie parenterală*: soluţii de glucoză (6-8 g/kcorp/zi), aminoacizi (1,0-1,5 g/kcorp/zi), soluţii de lipide (0,3 g/kcorp/zi).

*Activitatea fizică* este recomandată pacientului cu CH compensată deoarece are efect anabolic şi combate osteopenia hepatică şi atrofia musculară. Se recomandă chiar sporturi uşoare acvatice, ar nu cele care necesită eforturi mari. Se recomandă poziţia de clinostatism, timp de 1h după fiecare masă principală, pentru ameliorarea hemodinamicii şi prevenirea retenţiei de fluide.

✧ *Reorientare profesională.* Se insistă să se convingă pacientul că CH nu înseamnă imposibilitatea de a profesa, dacă munca nu este foarte solicitantă fizic. Dacă pacientul acceptă, se preferă reducerea programului de lucru, cel puţin iniţial, în faza compensată, şi, doar când apar semnele de decompensare se recomandă pensionarea.

✧ *Suportul psihologic* din partea medicului curant este esenţial pentru tratamentul pacientului cu CH. Pacientul trebuie să primească toate informaţiile cerute despre boală, înţelegere şi compasiune, ghidare în a putea menţine compensarea bolii, recunoaşterea şi depăşirea perioadelor de decompensare. Prognosticul, deşi infaust, nu este fixat la 2, 5 sau 7 ani, mulţi pacienţi supravieţuind peste 10 ani. Adevărul nu trebuie ascuns unui pacient dornic să-l afle, mai ales dacă s-au formulat întrebări precise, deoarece *încrederea pacientului în medic* este esenţială. Chiar dacă evoluţia este nefavorabilă pacientul va beneficia mai mult de adevăr, deoarece îi va permite să se obişnuiască cu gândul şi să-şi programeze problemele personale.





✧*Terapia medicamentoasă de prevenire a decompensărilor şi complicaţiilor*

Cele mai frecvente complicaţii ale CH sunt ascita, edemele şi EH. Profilaxia apariţiei lor este mai ieftină, mai uşoară şi mai eficace decât tratarea lor. Se recomandă mai multe trepte de tratament profilactic.

*Treapta 1. Lactuloza* administrată într-o doză suficientă pentru a determina un tranzit rapid (2-3 scaune moi) şi *spironolactona 50 mg/zi sau la 2 zile* sunt practic lipsite de efecte adverse şi eficiente în prevenirea ascitei şi EH.

*Treapta 2.* Administrarea de *ornitine aspartate 1-3 x 6 g/zi.* Se recomandă la cele de mai sus, când apare EH subclinică. Se poate adăuga *Zn 15-30 mg/zi* în acelaşi context.

*Treapta 3.* Reducerea presiunii portale prin administrare de *molsidomine* asociat cu *propranolol* şi *spironolactonă* sau *nadolol* cu *isosorbid dinitrat*; reduce riscul de sângerare variceală, colopatia şi gastropatia hipertensivă şi sindromul hepato-pulmonar.

*Alte medicamente propuse:*

Suplimentare *vitaminică A, D, E, K.*

*Colchicina* (cp = 0,5 şi 1 mg) 1 mg/zi 5 zile /săptămână pare să inhibe progresia fibrozei; efectele adverse îi limitează utilizarea (greţuri, vărsături, anemie aplastică, alopecie, urticarie).

*Silimarina* este recomandată, crezându-se în efectul antioxidant, de inhibitor al peroxidării lipidelor şi de inhibitor al fibrozei.

*Fosfatidilcolina* este propusă drept tratament pentru inhibarea procesului de fibroză; studii randomizate la om nu există.

MONITORIZAREA pacientului cu CH este esenţială. Se recomandă *un control la 3-6 luni* care să revadă: anamneza (noi simptome), tratamentul urmat, efecte adverse, examen fizic, controlul evoluţiei greutăţii pacientului în perioada dintre monitorizări (se recomandă pacientului să întocmească o listă

care să cuprindă data şi greutatea, scrisă de mână - acest document va ilustra atât retenţia de fluide cât şi EH), parametri de laborator (TGP - indicator de activitate enzimatică, GGT - indicator pentru consumul toxic, colestază, malignitate la interval de 1 lună; IQ şi/sau colinesteraza serică - indicator funcţie hepatică - la 2 luni; electroforeza la 6 luni; Na, K; alfa fetoproteina la 6 luni) şi ecografici (identificarea unui CHC).

**Transplantul hepatic** este o opţiune de tratament care trebuie considerată, acolo unde este realizabilă practic, pentru toate cazurile de CH în stadii terminale. Selecţia pacienţilor trebuie să considere factorii de risc şi să evalueze corect funcţia renală, pulmonară, sistemul coagulării, albumina, obezitatea, tromboza de venă portă, intervenţii chirurgicale în sfera hepato-biliară, adicţie la alcool, droguri, alte afecţiuni grave, familia pacientului şi dorinţa acestuia de a coopera.

## CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

*Definiţie: Ciroza biliară primitivă (CBP)* este o afecţiune de etiologie necunoscută caracterizată prin inflamaţie cronică şi obliterarea fibroasă a canalelor biliare intrahepatice.

Se presupune că CBP este rezultatul unui mecanism autoimun, presupunere bazată pe numărul mare de afecţiuni autoimune corelate cu această boală: calcinoza, sindromul Raynaud, sclerodactilia, telangiectazia, acidoză tubulară renală. Un alt argument care susţine teoria autoimună este prezenţa anticorpilor de tip IgG antimitocondriali (AAM) în peste 89% din cazurile de PBS.

### TABLOU CLINIC

Boala apare predominant la femei, între 35 şi 60 ani. La debut afecţiunea poate fi asimptomatică şi să fie suspicionată doar pe baza creşterii FA şi GGT. Unul din primele simptome





este pruritul care apare la nivelul plantelor şi palmelor şi precede cu ani (decade) apariţia icterului. Datorită defectului în secreţia biliară poate apărea diareea cu steatoree asociată cu deficit în vitaminele liposolubile : A (deficit de vedere în timpul nopţii, dermatite), D (osteomalacie, osteoporoză), E (dermatită), K (sângerări, echimoze apărute cu uşurinţă). Cu timpul, apare o hiperpigmentare a pielii, xantoame şi xantelasme. Lent, se instalează astenia cronică cu alterarea progresivă a stării generale şi apariţia tabloului clinic al CH decompensate.

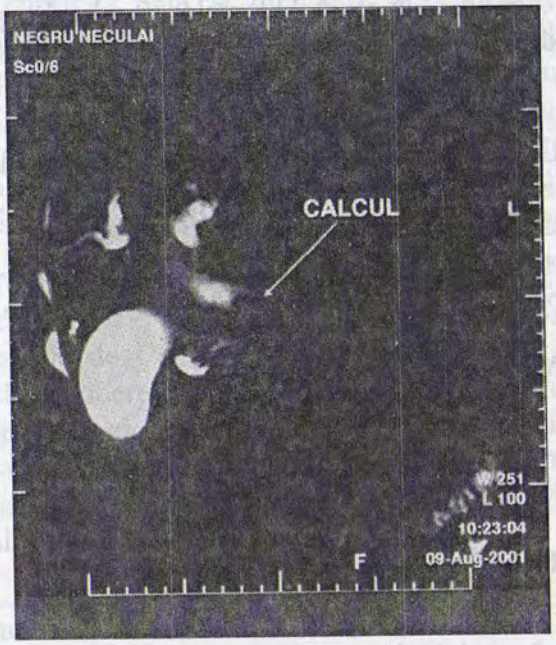
### EXAMEN PARACLINIC

FA, GGT crescute de 2-5xN; transaminaze normale, Ac antimitocondriali >1:40; pe parcurs creşte Bl, lipidele, lipoproteina X, TGP creşte moderat.

### TRATAMENT

Nu există tratament specific. Încercările de tratament cu D-penicilamină, colchicină, metotrxat, ciclosporină au dat rezultate discutabile. Acidul ursodeoxicolic (10-15mg/kcorp/zi) îmbunătăţeşte atât markerii biochimici cât şi starea clinică a pacientului, cu condiţia ca tratamentul să fie început precoce. Pentru tratamentul pruritului se administrează cu efecte variabile; colestiramina 8-12g/zi, rifampicina, plasmafereza, expunere la ultraviolete.

Consecinţele metabolice sunt tratate similar ca în alte cazuri de CH.



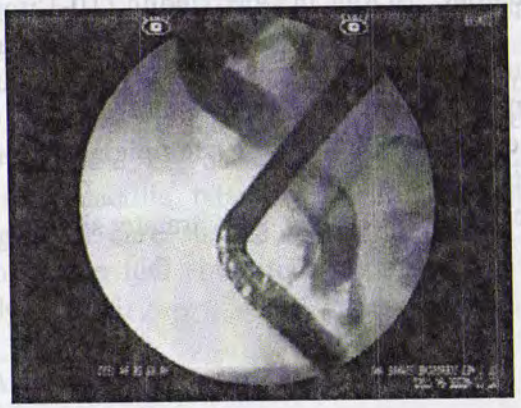



**Fig. 36** Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă
*Colecția Institutului de Gastroenterologie și Hepatologie Iași*



# CAPITOLUL 9

# LITIAZA BILIARĂ

## DEFINIȚIE. EPIDEMIOLOGIE

*Litiaza biliară* reprezintă prezența calculilor în vezicula biliară sau în căile biliare, traducându-se clinic prin sindromul dispeptic biliar și colicile biliare. Uneori are o evoluție complet asimptomatică.

Litiaza biliară este probabil cea mai frecventă indicație chirurgicală pentru o afecțiune digestivă. În prezent, se estimează că peste 25 milioane de americani și 5,5 milioane de englezi au litiază biliară veziculară. Costurile pentru tratamentul acestei afecțiuni banale sunt impresionante (în Statele Unite ale Americii 5 bilioane USD anual).

În țările dezvoltate 10% din populație are litiază biliară (calculi de colesterol). În populația indienilor americani și Chile prevalența este de 35%. În Asia litiaza este sub 5%. În România prevalența este situată între cele două extreme.

## ETIOPATOGENIE

***Factorii favorizanți în formarea calculilor de colesterol.***

- *Suprasaturarea bilei în colesterol cu creșterea proporției de acid deoxicolic* (litogenic) în *defavoarea acidului chenodeoxicolic* (anti-litogenic), determină *nucleerea cristalelor de colesterol* care, în condițiile unei vezicule biliare cu tulburări de motilitate (în nutriție parenterală totală, post prelungit, sarcină), se transformă în calculi.
- *Infecția bacteriană* are rol minim în litiaza colesterolică, deși s-au descoperit resturi de ADN bacterian în acești tip de calculi.

• *Vârsta.* Cu înaintarea în vârstă prevalența litiazei crește, la vârsta de 75 ani 20% din bărbați și 35% din femei având calculi biliari de colesterol.

• *Factori genetici.* Rudele pacienților cu litiază au un risc de 2-4 ori mai mare pentru această afecțiune. Se pare că o apoproteină E ar fi factorul ereditar predispozant.

• *Sexul și estrogenii.* Femeile au de două ori mai frecvent litiază decât bărbații; multiparele au mult mai des litiază decât nuliparele. De asemenea cele care consumă anticoncepționale, sau tratament de supleere postmenopauză au o incidență crescută a litiazei.

• *Obezitatea.* Obezitatea crește riscul de litiază prin producerea crescută a colesterolului biliar în timpul dietelor sau după rezecțiile intestinale (efectuate ca tratament pentru obezitate) riscul litiazic crește și mai mult.

• *Dieta.* Scăderea fibrelor din alimentație, prelungirea timpului de tranzit, prelungirea perioadelor de post sunt considerați factori favorizanți, pe când dieta vegetariană este protectivă.

• *Factori plasmatici.* Un nivel scăzut al HDL și crescut al trigliceridelor reprezintă factori de risc, mai mari decât creșterea colesterolului.

• Pacienții cu *ciroză hepatică* dezvoltă în 30% din cazuri litiază biliară veziculară, mai ales în stadiul Child C și etiologie alcoolică. De reținut este faptul că nu se recomandă colecistectomia decât în cazul unor complicații amenințătoare de viață (perforație, colecistită gangrenoasă), deoarece intervenția precipită insuficiența hepatică.

•Alte condiții care favorizează litiaza biliară sunt: diabetul zaharat, rezecția ileală, tratamente prelungite cu colestiramină, clofibrat, alte hipolipemiante, octreotid, nutriție parenterală totală.





## MORFOPATOLOGIE

*Bila* este formată din 85-95% apă; restul este reprezentat de următoarele elemente:
- colesterol (4%) în formă neesterificată, în concentrație independentă de colesterolul plasmatic;
- fosfolipide biliare (22%) sunt insolubile în apă și constau în principal din lecitină, lisolecitină;
- acizi biliari (70%): acid colic și chenodeoxicolic;
- proteine (3%);
- bilirubină (0,3%).

*Calculii biliari* sunt de trei feluri (tab. 47): de colesterol (80% din calculi în țările dezvoltate), pigmentari negri și bruni.

*Tabelul 47*

**Tipuri de calculi biliari**
*(modificat după Sherlock et. al.)*

| Tip de calcul | Localizare | Componență | Consistență | Rx-opac | Boli (condiții) asociate |
|---|---|---|---|---|---|
| Colesterol | Veziculă biliară<br>Ducte biliare | Colesterol | Cristalină cu nucleu | 15% | obezitate, rezecții ileale, diabet zaharat, boli hepatice cronice |
| Negri | Veziculă biliară<br>Ducte biliare | Bilirubină | Duri | 60% | hemoliză, ciroză |
| Bruni | Ducte biliare | Bilirubinat de calciu | Moi, friabili | 0% | obstrucție biliară cronică |

**Calculii de colesterol** sunt fie multipli și fațetați, fie unici, de formă ovală sau cilindrică. Sunt colorați în alb-gălbui și nu sunt radio-opaci.

**Calculii pigmentari** sunt mici, multipli, cu suprafața aspră, neregulată, fiind colorați în negru, măslinii, cu aspect lucios. Calculii pigmentari negri sunt duri, iar cei pigmentari bruni sunt friabili.

Când litiaza biliară este simptomatică există aproape întotdeauna şi modificări ale *pereţilor veziculei biliare* şi ale *căilor biliare*. Pereţii pot prezenta *leziuni de tip acut* (leziuni catarale, leziuni flegmonoase cu microabcese sau leziuni gangrenoase cu necroză şi perforaţii), sau *leziuni de tip cronic* cu veziculă sleroatrofică, mică, cu pereţii groşi aderentă la organele vecine. *Bila* poate lua aspectul "bilei negre", groasă, vâscoasă, aspect purulent în "empiemul vezicular" şi poate fi decolorată, albicioasă, filantă: "bila albă". La nivelul *coledocului* pot apare procese congestive cu evoluţie spre coledocită supurată, sau zone de scleroză şi retracţie.

**Litiaza biliară pigmentară** este cea caracterizată prin calculi conţinând mai puţin de 30% colesterol.

*Calculii pigmentari negri* sunt formaţi dintr-un polimer insolubil de bilirubină amestecat cu carbonat şi fosfat de calciu. Formarea lor se datorează unei cantităţi mai mari de *bilirubină indirectă* care modifică pH-ul, supraproducţiei unei glicoproteine care serveşte drept matrice organică şi calciului. O proporţie de 20-30% din calculi sunt de acest tip. Sunt frecvenţi în condiţiile hemolitice (anemii hemolitice: sferocitoză, proteze mecanice), în ciroze, boală Crohn ileală.

*Calculii pigmentari bruni* sunt formaţi din bilirubinat, palmitat şi stearat de calciu, dar şi colesterol. Bl este în mică măsură polimerizată. Se găsesc rar în vezicula biliară şi frecvent în ductele biliare. Conţin în peste 90% din cazuri *bacterii* şi se pare că un rol cheie în formarea lor îl are deconjugarea Bl de către enzimele bacteriene (beta-glucuronidaza). Se asociază cu leziunile stenozante biliare (boală Caroli, colangită sclerozantă, diverticuli juxtapapilari, paraziţi).





## LITIAZA BILIARĂ VEZICULARĂ

Litiaza biliară veziculară este frecvent asimptomatică, fiind o descoperire întâmplătoare în timpul unui examen ecografic. Se pare că timpul mediu între formarea unui calcul şi apariţia simptomelor este de 12 ani. Atât timp cât calculii stau în vezicula biliară nu produc simptome.

### FORME CLINICE

- *Litiaza veziculară asimptomatică*, este diagnosticată întâmplător şi *nu necesită tratament*.
- *Forma cu sindrom dispeptic biliar* se caracterizează prin jenă dureroasă în hipocondrul drept cu exacerbări tardive postalimentare, balonări postpandiale, gust amar, intoleranţă la grăsimi, prăjeli, tulburări de tranzit (diaree sau constipaţie), manifestări alergice, urticarie, accese de "migrenă biliară" ce se termină cu vărsături.
- *Forma cu colică biliară* este determinată de migrena calculului. Când *calculul migrează* la nivelul infundibulului, produce o compresie a canalului cistic, determinând simptome; deoarece este îngreunată scurgerea bilei, creşte presiunea în vezicula biliară, aceasta se destinde şi se produce o acţiune iritativă asupra mucoasei urmată de invazia bacteriană, cu declanşarea *colecistitei acute simptomatice*. Frecvent pacientul prezintă *colică biliară* (durere acută în epigastru şi hipocondru drept cu iradiere spre umărul drept şi regiunea interscapulară, cu intensitate constantă (nu are caracter fluctuant) şi durată de 15 minute - 24 ore. Episodul se poate remite cu dietă şi analgetice, persistând o inflamaţie cronică - *colecistită cronică* - cu riscuri de exacerbări ulterioare. Colecistita cronică este asociată cu simptome nespecifice: disconfort abdominal, saţietate precoce, intoleranţă la grăsimi. În decursul unei colecistite acute, pot apărea perforaţii ale colecistului, fistule biliare interne urmate de ileus biliar. Dacă un calcul *migrează* în coledoc poate să fie

eliminat silenţios în duoden, poate iniţia un episod de pancreatită acută, poate rămâne în duct producând episoade recurente de colangită, sau poate fi factor favorizant pentru abcese hepatice.

✔ *Diagnosticul diferenţial al colicii biliare* se face cu următoarele afecţiuni:

1. *Colica renală dreaptă* se caracterizează prin durere lombară cu iradiere în jos, de-a lungul ureterului, spre fosa iliacă dreaptă şi organele genitale externe. La examenul sumar de urină se constată hematurie, cristalurie, leucociturie.
2. *Apendicita acută* cu apendicele orientat în sus se caracterizează prin durere la palpare în fosa iliacă dreaptă.
3. *Colica colitică* din tiflocolită, colonul iritabil şi cancerul flexiunii drepte a colonului se poate rareori confrunta cu colica biliară.
4. *Colica pancreatică* din pancreatita acută se caracterizează prin durere epigastrică cu iradiere "în bară", în hipocondrul drept şi stâng, meteorism, tendinţă la colaps.
5. *Durerea din ulcerul gastro-duodenal* cu apariţie la 1-2 ore după masă este calmată de ingerarea de alimente şi nu evoluează de obicei cu vărsături.
6. *Pleurezia diafragmatică dreaptă şi pneumonia dreaptă* se caracterizează prin modificări la nivelul aparatului respirator, febră, fenomenele dispeptice biliare lipsesc, sau sunt minore.
7. *Infarctul miocardic posterior* se instalează de obicei la un pacient cu antecendente cardio-vasculare şi EKG precizează diagnosticul.

✔ *Tratamentul colicii biliare*

Colica biliară necesită *repaus la pat* şi *dietă de cruţare hidro-zaharată.*

Se recomandă ceaiuri slab îndulcite, compoturi şi supe de zarzavat, iar după ameliorarea durerilor se permit piureurile din legume şi zarzavaturi, carnea fiartă bine, brânzeturile





nefermentate şi neafumate, lapte degresat. Se vor evita grăsimile animale, gălbănuşul de ou, prăjelile, rântaşurile.

*Tratamentul medicmentos*

Tratamentul medicamentos are drept scop calmarea durerii. Se vor recomanda următoarele tipuri de medicamente:

*a) Antalgice-antispastice*

- Atropină, 1 mg i.m. sau s.c.
- Papaverină 40 mg i.m. sa i.v.
- Brom-butil-scopolamină (scobutil) 10 mg i.m. sau i.v.
- Pethidină (Mialgin)
- Morfină
- Piafen

*b) Medicaţie antiemetică*

- Thietilperazium (Torecan) 1 dg = 6,5 mg sau 1 f = 6,5 mg x 3/zi
- Clorpromazină (Plegomazin, Lergactil) 1 dg = 1 f = 25 mg
- Proclorperazium (Emetiral) 1 dg = 50 mg; 1 sup = 50 mg. Doza 1 dg x 3/zi sau 1 sup. X 2/zi.

## EXAMENUL PARACLINIC ÎN LITIAZA BILIARĂ

1. *Examenul de sânge* poate evidenţia hipercolesterolemie, uneori hiperbilirubinemie şi hipercalcemie.
2. *Radiografia simplă pe gol.* În *diagnosticul pozitiv* de *litiază biliară veziculară* examenul radiologic poate da informaţii limitate: *calculii radio-opaci* (20-30% din calculi), vezicula biliară de porţelan, prezenţa aerului în căile biliare în fistulele bilio-digestive. Demonstrarea lipsei de opacitate a unor calculi identificaţi prin ecografie permite indicarea unui tratament de disoluţie orală.
3. *Colecistografia orală* este o investigaţie care are valoare mai mult istorică fiind rar utilizată astăzi. Este dificilă, durează, substanţa de contrast are efecte adverse (nefrotoxicitate, disurie, diaree, greaţă) şi necesită un cistic permeabil.

4. *Ecografia (fig. 39)* este cea mai utilizată şi cea mai avantajoasă metodă pentru investigarea unei posibile afecţiuni a veziculei biliare. Este ieftină, rapidă, disponibilă, nu necesită pregătire specială, nu are efecte secundare, evidenţiază şi leziunile organelor vecine. În litiaza veziculară se observă imagini cu hiperreflectivitate crescută cu diametru între câţiva mm şi câţiva cm, cu con de umbră posterior, mobile cu mişcările bolnavului.

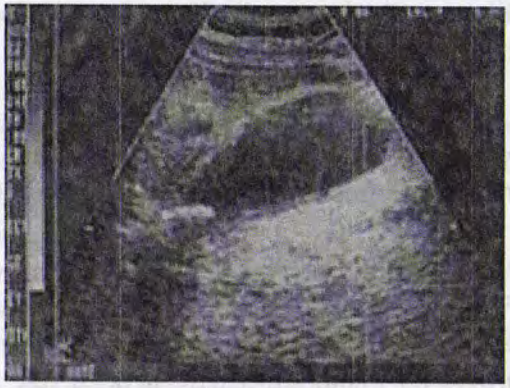


**Fig. 39** Ecografie abdominală: litiază veziculară biliară
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

5. *Tomografia computerizată* poate fi utilizată pentru diagnostic în situaţiile în care se doreşte efectuarea unui tratament de dizoluţie; această metodă identifică proporţia de calciu din calculi şi stabileşte indicaţia.

## DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN LITIAZA BILIARĂ

Diagnosticul pozitiv de litiază biliară se pune pe tabloul clinic sugestiv asociat cu ecografia biliară.

## COMPLICAŢIILE LITIAZEI BILIARE

Complicaţiile litiazei biliare sunt următoarele:





**I. Complicaţiile infecţioase** sunt reprezentate de colecistitele litiazice.

***A. COLECISTITA ACUTĂ*** este rezultatul *obstrucţiei cisticului* de către un calcul; consecinţa este o inflamaţie cauzată la început de acţiunea iritantă a componenţilor bilei asupra peretelui, urmată apoi de inflamaţia determinată de invazia bacteriană.

### TABLOU CLINIC

Pacientul este de obicei o femeie de peste 40 ani, supraponderală (totuşi nici o vârstă, sex, tip constituţional nu este cruţat), care prezintă după o masă bogată în grăsimi, uneori noaptea, o durere intensă epigastrică şi hipocondrul drept cu iradiere spre umărul drept şi în regiunea interscapulară, cu intensitate constantă, durată de 30-60 minute, sau mai mult. Bolnavul este transpirat, evident în suferinţă, care caută o poziţie antalgică, uneori aplicându-şi căldură locală pe regiunea dureroasă. Alteori durerea este mai profundă, centrală, asociată cu apărare sau contractură musculară sau chiar hiperestezie cutanată. Alte simptome care apar sunt greaţă, rar vărsături, flatulenţă, transpiraţii, tahicardie, febră. Icterul este prezent în litiaza biliară complicată cu litiază coledociană, sau când un calcul este inclavat în punga lui Hartmann şi comprimă coledocul (sindrom Mirrizzi tip I). La examenul fizic al abdomenului se observă sensibilitate a punctului colecistic, manevra Murphy pozitivă, hiperestezia cutanată şi uneori se palpează fundul vezicii biliare destinse şi dureroase.

### EXAMEN PARACLINIC

- *Examenele de laborator* evidenţiază leucocitoză cu neutrofilie. În cazul pacienţilor febrili, *hemoculturile* sunt pozitive.
- *Radiografia simplă* pe gol a abdomenului se efectuează mai ales în situaţiile când tabloul clinic nu este tipic pentru colecistită acută şi se aşteaptă informaţii utile pentru diagnostic (pneumoperitoneu, nivele hidro-aerice).

• În colecistita acută se *observă peretele îngroşat al colecistului* de peste 5mm (atenţie, alte afecţiuni se asociază cu îngroşarea pereţilor colecistului, de exemplu ciroza hepatică), prezenţa de *lichid* (spaţiu transonic) pericolecistic, *semnul Murphy ecografic pozitiv;* uneori nu se vizualizează colecistul, ci doar un con de umbră care are punct de pornire în regiunea patului colecistului. Ecografia are o sensibilitate şi specificitate de peste 90%.

• *Scintigrafia cu Tc 99* este citată să aibă valoare deosebită în diagnosticul colecistitei acute litiazice, dar este mult mai rar folosită.

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul pozitiv* de colecistită acută se pune pe tabloul clinic subiectiv şi obiectiv la care se asociază examenul ecografic.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

*Diagnosticul diferenţial* al colecistitei acute se face cu toate afecţiunile caracterizate clinic prin durere acută în hipocondrul drept: apendicită acută retrocecală, ocluzie intestinală, ulcer perforat, pancreatită acută. Trebuie excluse şi afecţiunile pleuro-pulmonare (pleurezia diafragmatică dreaptă, pleurita, pneumonia), infarctul miocardic acut, sau afecţiunile cu localizare pe nervul intercostal (zona zoster, nevralgii), afecţiuni ale coloanei toraco-dorsale, colica renală dreaptă.

## PROGNOSTIC

Mobilizarea calculului din infundibul cu repermeabilizarea cisticului şi remiterea colecistitei acute este evoluţia naturală în peste 80% din cazuri. Cu toate acestea, vezicula biliară rămâne cu pereţii inflamaţi, fibrotică, plină de calculi şi funcţionând anormal, motive care duc la repetarea crizei în peste 30% din cazuri în următoarele luni.





Rar, colecistita acută se complică cu gangrenă, abces, perforaţie, fistulă, colecistită emfizematoasă, peritonită biliară; aceste complicaţii au devenit şi mai rare datorită antibioterapiei precoce.

## TRATAMENT

*Măsuri generale*: repaus la pat, dietă lichidiană, ameliorarea durerii prin administrarea de antispastice sau petidină.

*Antibioticele* se administrează pentru a preveni empiemul şi peritonita; în primele 24h, 30% din hemoculturi sunt pozitive, procent care creşte la 80% după 72h (E.coli, S. faecalis, Klebsiella, Bacteroides, uneori în combinaţie). Antibioticul trebuie ales astfel încât să acopere spectrul microorganismelor colonice. Se indică o cefalosporină în cazurile stabile sau o combinaţie de piperacilină (2gx3-4/zi) cu aminoglicozid (Gentamicină 3-5mg/Kgcorp/zi) în sepsis.

*Tratamentul chirurgical* constă în colecistectomie. Se preferă efectuarea intervenţiei cu ocazia primului atac de colecistită acută în cazul unui pacient fără comorbidităţi importante sau vârstă foarte înaintată; la aceştia din urmă se recomandă chirurgie electivă. Aceasta se efectuează astăzi în proporţie de peste 80% din cazuri prin *metoda laparoscopică* care beneficiază de unele avantaje notabile faţă de metoda clasică: mortalitate mai mică, incizii mai mici care reduc necesarul de analgetice de tip opioid, durată de spitalizare mică (uneori 24h), recuperare postoperatorie rapidă. Dezavantajele metodei, întâlnite mai ales când chirurgul este începător, constau într-un procent mai mare a injuriilor intraoperatorii ale coledocului. Uneori metoda laparoscopică nu poate fi finalizată şi chirurgul trebuie să convertească intervenţia într-una clasică. La un pacient vârstnic cu comorbidităţi, o metodă de tratament chirurgical eficace şi fără riscuri deosebite este *colecistotomia percutană* cu plasarea unui tub de dren, intervenţie efectuată sub acoperirea antibioticelor.

***B. EMPIEMUL COLECISTULUI*** (abcesul colecistic) se dezvoltă când un calcul blochează cisticul şi vezicula biliară se suprainfectează. Se produce frecvent după CPRE când s-a realizat sfincterotomia, dar nu s-a putut asigura permeabilitatea căii sau după plasarea unei proteze pentru o stenoză malignă. Tabloul clinic sugestiv: febră, frisoane, durere, apărare sau contractură. Tratamentul: antibioterapie + colecistectomie (sau colecistotomie percutană). Complicaţiile septice postoperatorii sunt frecvente.

***C. PERFORAŢIA COLECISTULUI*** se produce prin necroza peretelui colecistului, frecvent în zona fundului vezicular mai puţin vascularizat. Pacientul prezintă greaţă, vărsături, dureri în hipocondru drept, febră, masă palpabilă în hipocondru drept. *Diagnosticul* poate fi uneori dificil. Ecografia sau tomografia computerizată evidenţiază lichid liber în cavitatea peritoneală, calculi sau abces. Există trei tipuri de perforaţie:

1. *Peritonită acută bilioasă* apare la pacienţii imunocompromişi (DZ, SIDA, bătrâni etc); orice abdomen acut la acest tip de pacienţi trebuie suspectat ca fiind peritonită biliară. Tratamentul constă în antibioterapie şi chirurgie.
2. *Abces pericolecistic*
3. *Perforaţie cronică cu fistulă digestivă internă.*

***D. COLECISTITA EMFIZEMATOASĂ*** este datorată infecţiei cu bacterii care produc gaz: E.*coli*, *Clostridium welchi*, *streptococi anaerobi*. Afecţiunea apare frecvent la bărbaţi diabetici, care dezvoltă tabloul clinic al unei colecistite acute severe, toxice.

*Diagnosticul* se bazează pe investigaţiile imagistice:

- *Rx abdominală pe gol* evidenţiază o imagine gazoasă în formă de pară, eventual aer în pereţii colecistului, nivel hidro-aeric observat în poziţie şezândă.
- *ecografia şi CT* evidenţiază calculii şi modificări de perete sugestive în doar 50% din cazuri.

**Tratament**: antibiotice + chirurgie.





***E. COLECISTITA CRONICĂ LITIAZICĂ*** este forma cea mai frecventă de prezentare a litiazei veziculare. Se produce fie insidios, fie în urma unor colecistite acute repetate.

*Tabloul clinic* este destul de şters şi nespecific, punctat eventual de episoade de colecistită acută. Obişnuit, pacientul prezintă distensie abdominală, greaţă, rar vărsături, durere constantă dar de intensitate mică în hipocondrul drept, epigastru, interscapulovertebral, uneori ameliorate de eructaţii. Durerea poate fi uneori ameliorată de alcaline.

*Investigaţiile imagistice*, în particular *ecografia* indică prezenţa calculilor şi a pereţilor mai groşi, fibrozaţi ai colecistului. Problema care se pune în prezenţa unui tablou clinic atât de nespecific, chiar cu imagine ecografică sugestivă este dacă simptomele sunt datorate colecistitei cronice sau altei afecţiuni (ulcer peptic, colon iritabil, hernie hiatală, dispepsie, infecţii urinare cronice). Înainte de a indica colecistectomia trebuie să fim cât se poate de siguri că aceasta nu se adresează unei afecţiuni asimptomatice.

*Prognosticul* este bun, dar bolnavii rămân simptomatici.

*Tratamentul* este medical măcar până când se reuşeşte stabilirea cu exactitate a cauzalităţii simptomatologiei. Se recomandă diete sărace în grăsimi, corectarea obezităţii. În cazul calculilor radiotransparenţi se poate tenta *disoluţia* sau *litotripsia extracorporeală*. În cazul în care simptomele sunt clar legate de colecistul patologic se recomandă *colecistectomia.*

## *II. Complicaţiile mecanice ale litiazei biliare*

apar prin migrarea calculilor.

***A. COLEDOCOLITIAZA*** este frecvent o complicaţie a litiazei colecistice, fiind urmarea migrării unui calcul în coledoc; este posibil ca litiaza coledociană să fie un fenomen independent de cea din colecist fiind secundară unei obstrucţii biliare urmate de infecţie (calculul este pigmentar, cu axul lung în conformitate cu coledocul). Este posibil să existe în coledoc calculi cu

provenienţă diferită: un calcul migrat de aceeaşi natură ca cei colecistici care a produs condiţiile necesare formării altor calculi, pigmentari de această dată. Un tip special o reprezintă *calculii reziduali* (uitaţi) după colecistectomie.

*Tabloul clinic.* Litiaza coledociană poate fi asimptomatică, descoperită întâmplător, sau poate îmbrăca tabloul *unei colangite acute:* triada Charcot cu icter, durere, febră cu frisoane.

**Colangită acută cu icter acut**. Tabloul *clinic* clasic este reprezentat de o femeie vârstnică, cu istoric de dispepsie de tip biliar care descrie apariţia:

1) *icterului colestatic moderat* (obstrucţia este incompletă, pigmenţii care ajung în scaun variază), cu scaune acolice, urini hipercrome;
2) *durerii colicative,* cu localizarea şi iradierea specifice colicii biliare, severă care necesită analgetice; este asociată cu greţuri, vărsături şi sensibilitate la palpare;
3) *febrei* asociată cu frisoane.

*Examenele de laborator* indică prezenţa markerilor de colestază (GGT, FA şi Bl directă); uneori transaminazele şi amilazele plasmatice au valori tranzitor crescute. Poate fi prezentă leucocitoza. Hemocultura şi bilicultura sunt pozitive (E.Coli, Pseudomonas).

*Ecografia* poate evidenţia creşterea diametrului coledocului (peste 7mm) şi dilatarea căilor biliare intrahepatice (fig 40), eventual cu identificarea calculului coledocian şi a litiazei veziculare concomitente.

Un coledoc la limita superioară a normalului cu absenţa dilatării căilor biliare intrahepatice nu reprezintă elemente negative absolute pentru diagnostic.





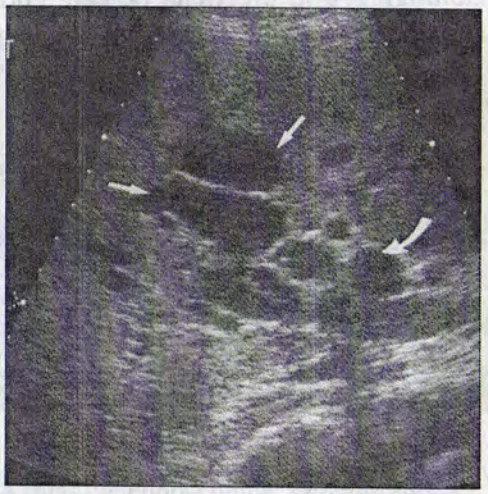


**Fig. 40** Aspect ecografic sugestiv pentru căi biliare intrahepatice dilatate
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

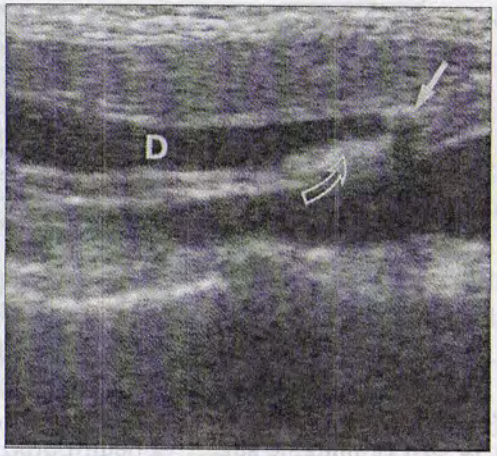



**Fig. 41** Aspect ecografic sugestiv pentru coledoc dilatat şi litiază coledociană
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

*Colangiografia* efectuată pe cale endoscopică retrogradă (CRPE) sau prin metoda rezonanţei magnetice (MRCP) aduce date de înaltă sensibilitate şi specificitate pentru diagnostic, furnizând elemente directe pentru susţinerea acestuia. CRPE trebuie utilizată pentru investigare când aspectul clinic şi ecografic sunt înalt sugestive pentru litiază coledociană; în aceeaşi procedură se efectuează atât *diagnosticul* (fig. 42, 43, 44), prin evidenţierea defectului de umplere la opacifierea coledocului cât şi *tratamentul,* prin efectuarea *sfincterotomiei endoscopice* cu *extragerea calculului* cu ajutorul unui balon sau baschet Dormia. În cazul când tabloul clinic este ambiguu, sau nu se doreşte o procedură invazivă se recomandă efectuarea MRCP, care are avantajul non-invazivităţii, dar dezavantajul că nu are valenţe terapeutice. *Tratamentul* constă în administrare de antibiotice şi extragerea calculului prin metodă endoscopică, sau în caz de insucces, chirurgicală.

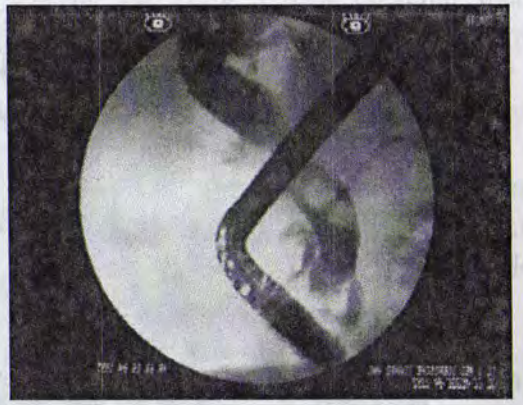
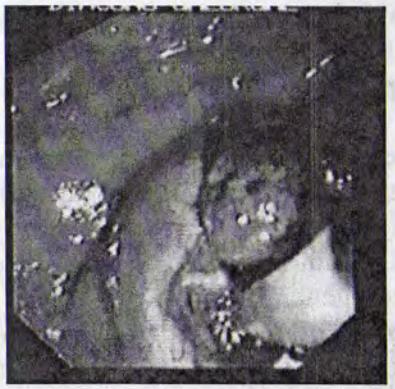


**Fig. 42** CRPE: imagine sugestivă pentru litiază coledociană
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*







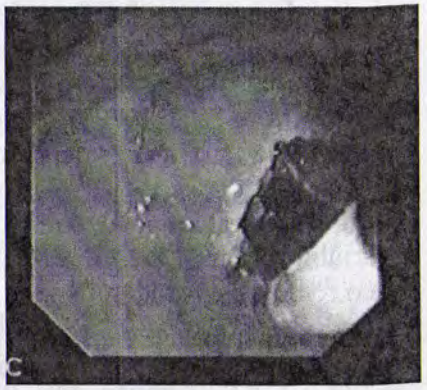


**Fig. 43 şi 44** Imagine endoscopică: sfincterotomie ; extragerea calculului.
*Colecţia Institutului de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi*

**Colangita acută supurativă**, formă gravă de colangită, este caracterizată clinic prin 5 elemente (cvintetul lui Reynold): febră, icter, durere, hipotensiune, confuzie. Insuficienţa renală şi trombocitopenia se instalează mai târziu ca urmare a instalării coagulării intravasculare diseminate.

*Examenele de laborator* indică leucocitoză cu neutrofilie, trombocitopenie, afectarea funcţiei renale alături de sindromul de colestază tipic. Hemoculturile sunt de regulă pozitive. *Ecografia* evidenţiază dilatarea coledocului şi a căilor biliare intrahepatice, cu sau fără calculi vizibili. CRPE sau MRCP trebuie efectuate de urgenţă pentru tranşarea diagnosticului.

*Tratamentul* constă în *antibioterapie (de elecţie piperacilină* în asociaţie cu *gentamicină,* ultimul doar câteva zile deoarece este nefrotoxic), fluide i.v. şi decompresia căilor biliare. Metodele folosite pentru decompresie sunt, în ordinea care trebuie preferată: 1) CRPE cu sfincterotomie şi extragere de calculi, sau plasarea unui tub naso-biliar (mortalitate 5-10%); 2) drenaj biliar percutan; 3) chirurgical (mortalitate 16-40%)..

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al litiazei coledociene se face cu următoarele afecțiuni:

*1. Neoplasmul de cap de pancreas*

Neoplasmul de cap de pancreas apare de obicei la persoanele vârstnice, se însoțește de stare de denutriție, debutul este lent, cu icter intens și progresiv și veziculă biliară mărită. În litiaza coledociană debutul este brusc, cu icter moderat și variabil, cu veziculă biliară mică, simptomele apărând de obicei la o femeie de 40-50 de ani cu stare generală bună.

*2. Cancerul nodular secundar al ficatului* determină icter prin compresiunea asupra coldocului. La palpare se constată hepatomegalie cu suprafața neomogenă.

*3. Hepatitele icterigene*. Circumstanțele etiologice, anamneza și examenul de sânge precizează diagnosticul.

*4. Chisturile hidatice ale feței inferioare ale ficatului* pot determina compresiune cu icter.

*5. Spasmul reflex al sfincterului Oddi.*

***B. SINDROMUL MIRRIZZI*** reprezintă condiția în care un calcul este *inclavat în cistic sau istmul colecistului și comprimă coledocul* în porțiunea sa mijlocie, determinând obstrucție; episoadele de colangită recurente pot determina erodarea peretelui și formarea unei cavități comune.

*Litiaza cisticului* îmbracă următoarele forme clinice:

- ✓ forma dureroasă cu colici violente, fără febră și icter;
- ✓ forma febrilă, atunci când infecția complică o veche obstrucție a cisticului;
- ✓ forma icterică apare în urma localizării calculului în porțiunea cea mai distală a cisticului, care se lipește de canalul hepatic. Icterul se însoțește de febră, iar diagnosticul diferențial cu litiaza coledocului este aprope imposibil;
- ✓ forma cu veziculă mare, "hidrocolecist" se realizează prin obstrucția completă sau incompletă a cisticului.

Uneori calculul permite intrarea bilei în colecist, dar împiedică ieșirea acesteia, ceea ce are drept consecință mărirea





de volum a veziculei biliare, realizând "hidropsul vezicular". Subiectiv, hidropsul vezicular determină o senzație de greutate în hipocondrul drept, colici biliare mai puțin intense, și semne de vecinătate. La palpare în hipocondrul drept se constată o veziculă mărită în volum, lipită de fața anterioară a ficatului.

***III. Pancreatita acută biliară*** este o consecință a *migrării* unui calcul coledocian relativ mic prin *papila lui Vater* și producerea unei inflamații și spasm consecutive pasajului; uneori calculul rămâne inclavat în papilă iar pancreatita poate fi mai severă. Un nivel plasmatic ridicat al transaminazelor și amilazelor sugerează diagnosticul, iar ecografia și CRPE îl confirmă. *Sfincterotomia* de urgență influențează favorabil evoluția unei pancreatite acute biliare.

Ecografia indică dilatarea coledocului și a căilor biliare, fără a se putea identifica vreun marker sugestiv pentru acest sindrom; CRPE evidențiază obstrucția medio-coledociană, uneori imagine de calcul care apare în coledoc. *Terapia endoscopică* este posibilă prin implantarea unei proteze pentru decompresia căii; rar se poate extrage calculul. Chirurgia este necesară pentru colecistectomie și extragerea calculului cistic.

### *IV. Complicațiile neoplazice*

*Cancerul veziculei biliare* este mai rar.

## TRATAMENTUL LITIAZEI BILIARE

**A. Locul tratamentului non-chirurgical în tratamentul litiazei biliare veziculare**

Odată cu dezvoltarea chirurgiei laparoscopice, tratamentul non-chirurgical al litiazei biliare veziculare și-a restrâns indicațiile. O minoritate de pacienți pot beneficia de astfel de tratament.

*Indicațiile* tratamentului non-chirurgical:

- pacient simptomatic (simptome moderate);

- pacient cu comorbidităţi importante sau vârstnic sau care refuză chirurgia;
- calculi mai mici de 20mm (ideal mai mici de 5mm);
- mai puţin de 4 calculi;
- calculi radiotransparenţi, de colesterol.

• **Tratament cu *săruri biliare*:**

- *acid chenodeoxicolic*: 12-15mg/kcorp/zi cu administrare seara. Efecte adverse: diaree, creşterea transaminazelor (monitorizarea lor este necesară);
- *acid ursodeoxicolic*: 8-10mg/kcorp/zi; nu are efecte adverse notabile.
- combinaţie a celor doi acizi în doze de 6-8mg/kcorp/zi fiecare (Ursofalk) evită efectele adverse ale acidului chenodeoxicolic în doze mari.

Efectele sunt de *dizolvare* a calculilor în 40-60% din cazuri cu reducerea simptomatologiei. Din păcate rata de recurenţă este de până la 50%, mai mare în primii 2 ani şi mai ales când calculii au fost multipli. După 3 ani riscul recurenţei scade. Utilizarea unei doze minime de 200-300mg/zi de acid ursodeoxicolic scade riscul recurenţei.

• **Dizolvarea directă a calculilor** constă în instilarea printr-un cateter introdus transcutan în vezicula biliară a unei substanţe cu efecte dizolvante - metilterţ-butil eter (MTBE) - urmată de scoaterea cateterului după 1-3 zile. Efecte adverse: greaţă, vărsături, scurgerea bilei prin orificiul lăsat de cateter, injurie toxică.

• **Litotripsia extracorporeală** prin unde de şoc are succes în 20-25% din cazurile selecţionate; este o tehnică utilizată la o minoritate de pacienţi.

**B. Tratamentul chirurgical**

Tratamentul constă în *colecistectomie laparoscopică* sau *clasică (laparotomie)*, cea din urmă fiind indicată în colici repetate, complicaţii mecanice cu hidrops vezicular, icter, complicatii infecţioase cu gangrenă, colecistită purulentă, perforatia colecistului cu peritonită.



# CAPITOLUL 10

# SINDROMUL ICTERIC DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL ICTERELOR

*Definiţia sindromului icteric*

*Icterul* defineşte culoarea galbenă a mucoaselor şi pielii ca urmare a depunerii pigmenţilor biliari, fiind expresia clinică a unei *hiperbilirubinemii de peste 2,5 mg/dl.* Termenul de subicter defineşte coloraţia gălbuie a sclerei neasociată cu colorarea pielii şi care exprimă o creştere de peste 1,8mg/dl a bilirubinei, dar mai mică de 2,5 mg/dl.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

*Diagnosticul diferenţial* al icterului se face cu *carotenodermia* care rezultă din depunerea de caroten în ţesuturi ca urmare a consumului de alimente bogate în caroten (morcovi, roşii).

Se descriu următoarele nuanţe de icter: rubin icter - în hepatită; flavin icter (nuanţă de lămâie) – în anemie hemolitică; verdin icter – în obstrucţie biliară de câteva săptămâni; icterul negru – în obstrucţie biliară care durează de luni de zile. Aceste nuanţe au valoare pur orientativă, chiar la acelaşi pacient fiind posibile toate variantele.

*Metabolismul bilirubinei*

Peste 90% din bilirubină (Bl) provine din distrugerea hemoglobinei (70% la nivel reticulohistiocitar, 20% la nivelul măduvei osoase) cu eliberarea fierului, globinei şi biliverdinei care va fi redusă ulterior prin acţiunea biliverdin-reductazei în Bl.

Circa 300 mg de bilirubină este formată zilnic. Această bilirubină este liberă, neconjugată şi este numită *indirectă.* Bl indirectă nu este solubilă, nu este eliminată prin urină şi este transportată în plasmă legată de albumină.

Ficatul are trei roluri fundamentale în metabolismul bilirubinei: *preluarea, conjugarea* şi *excreţia. Bilirubina neconjugată* este prezentată la polul vascular al hepatocitului, unde este disociată de albumină, apoi este conjugată la nivelul reticulului citoplasmatic şi transformată în glucuronat de bilirubină sub acţiunea unei enzime - *glucuroniltransferaza. Bilirubina conjugată,* care este *solubilă în apă,* este transportată printr-un proces activ, consumator de energie, la polul biliar al hepatocitului, unde este excretată în canaliculele biliare şi apoi, prin sistemul biliar intrahepatic şi extrahepatic, ajunge, prin ampula lui Vater, în duoden. În intestin, sub acţiunea bacteriilor intestinale, este transformată în urobilinogen, care urmează mai multe trasee: o parte este transformată în stercobilinogen şi eliminată prin scaun (40-280 mg pe zi), altă parte intră în circuitul entero-hepatic, fiind reabsorbită şi, prin sistemul port, iarăşi excretată, iar o altă parte intră în circulaţia sistemică şi este eliminată de rinichi (4mg pe zi).

## CLASIFICAREA ICTERELOR

Cea mai simplă şi logică clasificare a icterelor este în trei tipuri: *prehepatic, hepatic şi posthepatic* (tab. 49). În realitate, diferenţierea dintre cele trei tipuri nu este foarte simplă, deoarece există un grad mare de suprapunere, mai ales între tipul hepatic şi post-hepatic.

• *Icterul prehepatic* se datorează în principal *hemolizei,* care are ca urmare *supraproducţia de bilirubină neconjugată,* ce nu poate fi prelucrată de ficat în totalitate; Bl indirectă este crescută la valori care nu depăşesc de obicei 5mg/dl. În hemoliza severă, eforturile ficatului de a conjuga cât mai mult duc la creşterea şi a fracţiei conjugate şi, consecutiv, a urobilinogenului.





*Tabelul 49*

**Clasificarea icterelor**

| Tip | Verigă metabolism /transport | Mecanism, Cauză |
|---|---|---|
| prehepatic | Hb<br><br><br>Bilirubină | Supraproducţie de bilirubină peste capacităţile de preluare<br><br>Hemoliză |
| hepatic | Conjugare<br>Transport<br>Excreţie | Disfuncţie de preluare a Bl<br>Disfuncţie în transportul intracelular (premicrosomal)<br>Disfuncţie în conjugare (icter microsomal)<br>- congenital<br>- postpartum<br>- dobândit<br>Disfuncţie în excreţia Bl (icter de excreţie, postmicrosomal) |
| posthepatic | Transport prin<br>Canalicule<br>Ducte<br>Coledoc<br>Cistic<br>Veziculă biliară<br>Ampulă<br>Duoden | Disfuncţie în secreţia canaliculară (medicamente, hormoni sexuali, congenitală)<br>Boli ale ductelor biliare (ciroză biliară primitivă)<br>Obstrucţia căilor biliare intra-, extra-hepatice (calculi, tumori ale căilor biliare, ficat, pancreas, adenopatii etc.) |

Bila excretată de ficat este litogenă, *litiaza pigmentară* fiind parte integrantă a tabloului clinic al hemolizei cronice.

Deşi hemoliza, cu numeroasele sale etiologii, este cea mai frecventă cauză de icter prehepatic, trebuie considerate ca posibile cauze: eritropoeză ineficientă cu distrugere prematură intramedulară, infarcte pulmonare, hematoame mari, perioada postoperatorie, transfuzii de sânge sau îndepărtarea bilirubinei de pe albumină de către substanţe endogene (acizi graşi cu lanţ lung etc.) sau exogene (medicamente, medii de contrast etc.) care intră în competiţie cu Bl.

*Icterul hemolitic* determină următoarele modificări: creşterea Bl serice, predominant pe seama celei indirecte, urobilinogenuria, bilirubinuria crescute (în cazuri severe), creşterea LDH, scăderea haptoglobinei, raportul LDH/TGO mai mare de 12, reticulocitoză mai mare de 2%, frecvent splenomegalie, biopsia hepatică normală (eventual depozite de hemosiderină), creşterea eritropoezei medulare. Fosfataza alcalină şi transaminazele sunt normale.

Creşterea Bl indirecte este observată şi în icterele hepatice datorate defectului de conjugare a Bl (Gilbert, Crigler-Najar).

*Icterul hepatic* poate fi premicrosomal, microsomal sau postmicrosomal.

✧ *Icterul premicrosomal,* determinat de un deficit de preluare a Bl la polul vascular al hepatocitului datorită acizilor biliari, medicamentelor, postului prelungit, sepsis-ului, toxemiei, îmbracă un tablou asemănător cu cel prehepatic.

✧ *Icterul prin deficit de conjugare* (microsomal) poate fi dobândit (medicamente, hormoni, hipotiroidie etc.) sau congenital. Seamănă cu cel prehepatic, cu creşterea Bl indirecte, dar lipseşte bilirubinuria.

✧ *Icterul prin deficit de excreţie a Bl este postmicrosomal* şi se datorează unei regurgitări a Bl conjugate. Asociază creşterea ambelor fracţii ale Bl. Poate fi *congenital* (sindrom Dubin-Johnson, Rotor) sau *dobândit* (ciroză hepatică, şoc, insuficienţă cardiacă, consum de alcool, medicamente). Biochimia indică creşterea *Bl directe* şi uneori şi *indirecte*, bilirubinurie, urobilinogenurierie şi, în funcţie de cauza icterului, creşterea transaminazelor, scăderea albuminei plasmatice, a indicelui Quick etc.





*Icterul posthepatic* se datorează unui deficit de secreţie al bilei la nivelul canaliculiilor biliari sau a unei obstrucţii situate la orice nivel al ductelor biliare intra- sau extrahepatice. Histologic se pot observa trombi biliari în canaliculi şi prezenţa de depozite de Bl în celulele Kupffer şi hepatocite (în special în centrul lobulului). Se descriu două variante ale acestui tip de icter:

*1) Icter obstructiv extrahepatic* care se datorează îngustării ductelor extrahepatice; cea mai frecvent afectată este regiunea papilei, care poate fi sediul obstrucţiei prin calculi inclavaţi, stenoze inflamatorii, tumorale, compresie sau invazie a unui cancer pancreatic, diverticul juxtapapilar, adenoame. Alte cauze mai frecvente sunt: compresia coledocului de către o piatră inclavată în cistic (sindrom Mirrizzi), hemobilie, paraziţi (ascarizi) etc.

Biochimic, se observă hiperbilirubinemie, în special *directă,* creşterea FA, a GGT, colesterolului, 5-NU, a acizilor biliari conjugaţi. Apare *steatoreea,* care determină pierdere în greutate şi deficit de vitamine liposolubile (A, D, E, K) şi calciu. Pacienţii prezintă *icter progresiv, prurit, urini hipercrome, scaune acolice.*

*2) Icterul obstructiv intra-hepatic* se datorează blocării canaliculelor şi ductelor biliare intrahepatice prin procese patologice diverse: inflamatorii (colangită primară, sclerozantă), calculi intrahepatici, granuloame, amiloidoză, tumori, chişti, medicamente, sarcină etc. În perioada postoperatorie poate apărea un astfel de tip de icter produs prin mecanisme combinate: hipoxie, hipotensiune, toxine, sepsis etc.

O altă clasificare, care foloseşte *criteriul biochimic,* împarte icterul în două categorii: *icter, cu bilirubină neconjugată, indirectă* şi *icter cu bilirubină directă, conjugată.* În tab.50 sunt prezentate cauzele funcţionale, neonatale, conatale sau/şi ereditare.

*Tabelul 50*

**Clasificarea icterelor**

| Tip de hiperbilirubinemie | Cauze |
|---|---|
| Bl indirectă (neconjugată) | **Icter neonatal**<br>•Fiziologic al nou născutului<br>•Stenoza pilorică<br>•Ocluzia intestinală<br>•Incompatibilitate de grup sanguin<br>•Anemie hemolitică ereditară<br>•Icter asociat cu laptele matern<br>**Icter conatal-ereditar**<br>•Sdr. Lucey-Driscoll<br>•Anemie hemolitică ereditară<br>•Eritropoieză deficitară<br>•Sdr. Crigler-Najar I şi II<br>•Sdr. Gilbert |
| Hiperbilirubinemia directă (conjugată) | • Sdr. Dubin Johnson<br>• Sdr. Rotor<br>*Asociate cu creşterea acizilor biliari*<br>• Colestaza recurentă de sarcină<br>• Colestaza intrahepatică recurentă benignă sau progresivă<br>• Hepatită conatală idiopatică |

## DIAGNOSTICUL POZITIV AL SINDROMULUI ICTERIC

În procesul de diagnosticare a unui icter trebuie avute în vedere o varietate de afecţiuni care pot asocia acest simptom/sindrom. *Etapele de diagnostic* cuprind o anamneză şi un examen fizic atent, o analiză a scaunului şi urinei (testarea urobilinogenului şi bilirubinei





urinare), identificarea tipului predominant de Bl crescută, urmând apoi etapa testelor speciale: ecografia, colangiografia endoscopică sau RM, eventual biopsia hepatică.

În timpul **anamnezei** medicul trebuie să clarifice şi să consemneze următoarele aspecte:

- vârsta, sexul
- debutul icterului
- evoluţia intensităţii icterului (fluctuaţii)
- recurenţe
- asocierea cu manevre diagnostice invazive sau intervenţii chirurgicale (în special colecistectomia, clasică sau laparoscopică)
- sarcină
- existenţa icterului la alţi membri ai familiei
- consum de alcool, „fructe de mare"
- administrare de medicamente, chimicale
- contact cu persoane icterice
- regiunea de proveniență (zonă endemică pentru hepatite virale) sau călătorii în astfel de regiuni
- profesia (contact cu produse chimice hepatotoxice, şobolani, persoane infectate cu virusuri hepatotoxice, produse de sânge)
- afecţiuni hematologice sau hepato-biliare cunoscute.

În ceea ce priveşte simptomele pacientului, atenţie deosebită trebuie acordată următoarelor elemente:

- durere în epigastru sau hipocondru drept
- colici biliare
- simptome de impregnare neoplazică (anorexie, scădere ponderală)
- prurit
- artralgii, subfebrilitate, stare gripală
- astenie, fatigabilitate
- aspectul scaunului şi urinei.

**Examenul fizic** aduce în primul rând informaţii despre existenţa icterului, dar şi câteva indicaţii în ceea ce priveşte etiologia sindromului icteric.

- anemia indică hemoliza, cancerul sau ciroza;
- scăderea în greutate sugerează cancerul;
- nuanța icterului: palid-uşor gălbui (anemie hemolitică); portocaliu (hepatocelular); verzui (obstrucție biliară cronică);
- semne de neoplazie primară (colon, sân, tiroidă, pulmoni), adenopatii care pot sugera afecțiune metastatică hepatică;
- modificări cutanate sugestive pentru ciroză hepatică;
- leziuni de grataj, pigmentări melaninice, xantoame, hipocratism digital în sindroame colestatice;
- tromboflebită migratorie, noduli metastatici cutanați în cancere;
- edeme periferice, ascită în ciroză
- circulație colaterală.

*Examenul abdomenului* poate evidenția *hepatomegalie* sau *ficat mic atrofic* (sugerează afectare hepatică cronică şi infirmă colestaza extrahepatică, în care ficatul este mare şi regulat), sensibilitate la palpare, *splenomegalie* (anemie hemolitică, ciroză), alte *stigmate cutanate* de ciroză hepatică. În hepatita alcoolică şi în tumori hepatice se poate asculta un murmur prehepatic. În coledocolitiază vezicula biliară este sensibilă, semnul Murphy pozitiv. O veziculă biliară palpabilă sau chiar vizibilă, ca o "pară", este sugestivă pentru cancer de cap de pancreas.

*Statusul mintal* poate fi influențat în icterul hepatocelular.

*Examenul obiectiv al urinei* şi *scaunului*, eventual al *bilei*, şi câteva teste banale ale acestora pot da indicații prețioase pentru orientarea investigațiilor ulterioare (tab.51).

*Tabelul 51*

**Caracteristicile urinei, scaunului şi bilei în diferitele tipuri de icter**

| Tip de icter | Bilă | Scaun | Urină | Urobilinogen | Bilirubină în urină |
|---|---|---|---|---|---|
| **prehepatic** | închisă | închis | normală | + | - |
| **hepatic** | deschisă | deschis | închisă | + | + |
| **posthepatic** | deschisă sau inexistentă | acolic | închisă | - | + |





*Bilirubinuria* este un semn precoce al unei hepatite acute sau al icterului medicamentos. *Absența persistentă* a *urobilinogenului în urină* sugerează obstrucție totală a arborelui biliar. *Absența bilirubinei în urină* cu hiperurobilinogenurie este marcă pentru icter hemolitic. Scaune permanent *palide* orientează spre obstrucție biliară, iar asocierea cu testul hemoragiilor oculte pozitiv sugerează o leziune malignă digestivă (ampulom).

### Testele biochimice uzuale utile

*1. Determinarea bilirubinei totale, conjugate şi neconjugate* utile pentru confirmarea biochimică a icterului, evaluarea severității şi încadrarea într-un tip de icter (cu Bl directă sau indirectă).

*2. Determinarea enzimelor canaliculare* care sugerează colestaza: GGT şi FA; creşterea FA de cel puțin trei ori, în absența unei afecțiuni osoase şi în tandem cu creşterea GGT, confirmă colestaza.

*3. Albuminele serice* sunt scăzute, iar gamma-*globulinele* sunt crescute în boli hepatice cronice. Alfa 2 şi beta globulinele sunt crescute în icterul colestatic, iar gamma în cel hepatocelular.

*4. Transaminazele* sunt crescute mai mult în hepatite şi mai puțin în icterul colestatic. În cazul obstrucției biliare datorate unui calcul se pot însă înregistra valori foarte crescute.

### Testele hematologice

*1. Anemia* cu *reticulocitoză* sugerează hemoliza.

*2. Leucopenia cu limfocitoză* relativă sugerează o hepatită cronică. Leucocitoză poate apărea în hepatite acute alcoolice sau virale, colangită sau boli maligne.

*3. Indicele Quick* este scăzut în afecțiuni hepatocelulare, dar şi în colestază; administrarea de 10mg iv de vitamină K1 trei zile îl normalizează în icterul colestatic, dar nu şi în cel hepatocelular.

*4. Alte teste* care se efectuează în unele tipuri de icter sunt: Ac antimitocondriali, serologia pentru hepatitele virale, determinarea coproporfirinelor urinare.

*5. Markerii virali* care se solicită pentru investigarea unui icter posibil hepatocelular, mai ales acut, sunt cei pentru VHA, VHB, VHD, Ebstein Barr, citomegalovirus; Ac antivirus C se pozitivează la 2-4 luni şi nu au nici un rol în investigarea unui icter acut.

**Investigaţii imagistice**

*Radiografia pulmonară* poate evidenţia metastaze sau numai ascensionarea hemidiafragmului drept din cauza unei eventuale hepatomegalii.

*Vizualizarea căilor biliare* este foarte utilă pentru diferenţierea unui icter obstructiv chirurgical (obstrucţie coledoc) de unul hepatocelular. Metoda uzuală, ieftină şi disponibilă în orice serviciu clinic este *ecografia,* care identifică dilatarea căilor biliare intrahepatice şi frecvent cauza obstrucţiei. În cazul căilor biliare dilatate următoarea etapă de diagnostic include *colangiografia* efectuată fie cu ajutorul RM (MRCP) (cea mai inofensivă, dar şi cea mai scumpă), fie *endoscopică retrogradă - colangiopancreatografia retrogradă endoscopică* (CPRE - metodă care permite în aceeaşi etapă diagnosticul şi uneori tratamentul: sfincterotomie cu extragere de calculi), fie prin *metoda percutană* (când CPRE sau MRCP au eşuat). *CT* este indicat rar, doar atunci când se suspicionează formaţiuni înlocuitoare de spaţiu.

**Alte investigaţii**

*Biopsia hepatică* (BH) este rar necesară în icterele acute, dar poate fi de un real folos în icterele cronice probabil hepatocelulare sau prehepatice nediagnosticate prin metode neinvazive. În cazul căilor biliare dilatate, această metodă este contraindicată. La un pacient cu risc de sângerare mare şi la care BH ar putea aduce date preţioase se poate folosi metoda transjugulară.





*Laparoscopia şi laparotomia diagnostică* au devenit demodate şi chiar periculoase pentru investigarea unui icter; datorită metodelor imagistice diverse şi cu mare sensibilitate şi specificitate în majoritatea cazurilor, diagnosticul se poate stabili fără aportul acestor tehnici invazive.

La *examinarea intraoperatorie*, un ficat verde închis cu o veziculă biliară enormă indică o obstrucţie biliară extrahepatică. Un ficat nodular tumoral sugerează malignitatea. Un ficat pestriţ palid verzui este apanajul cirozei.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

În tab. 52 sunt prezentate elementele de diagnostic pozitiv şi de diagnostic diferenţial ale principalelor boli asociate cu icter.

## TRATAMENT

Icterul este un simptom cu numeroase *etiologii* şi *variante patogenice* şi nu poate fi descris un tratament standardizat valabil pentru toate tipurile. Icterul de tip obstructiv beneficiază de un tratament chirurgical care, în caz de obstacol benign, poate asigura îndepărtarea acestuia. *Endoscopia terapeutică* şi-a căpătat recunoaşterea ca primă opţiune pentru tratament în multe cazuri de icter obstructiv realizând:

1) sfincterotomie cu extragere de calculi, cheaguri, membrane hidatice etc;
2) drenaj nazo-biliar;
3) implantare de proteze;
4) aplicare de radioterapie, laseroterapie locală;
5) recanalizarea stenozelor prin dilatare cu balonaş.

## PRINCIPALELE ENTITĂȚI PATOLOGICE ASOCIATE CU ICTER

### *1. CONDIȚII CARACTERIZATE DE HIPERBILIRUBINEMIE INDIRECTĂ (NECONJUGATĂ)*

### ICTERUL NEONATAL

Circa 50% dintre noii-născuți au niveluri crescute evident ale Bl în primele 5 zile de viață. Icterul fiziologic al nou-născutului se datorează unei producții crescute de Bl cu metabolizare scăzută datorită hepatocitului imatur.

### SINDROAME ICTERICE EREDITARE

Sunt trei sindroame ereditare caracterizate prin *deficit de conjugare a bilirubinei*: Crigler-Najar I, II şi Gilbert.

↳ ***SINDROMUL CRIGLER-NAJAR TIP I*** este o boală ereditară cu transmitere *autosomal recesivă,* caracterizată prin *hiperbilirubinemie indirectă* şi absența aproape totală a activității celor două enzime ale glucuroniltransferazei plasmatice. *Debutul* este în primele zile de la naştere prin icter şi manifestări neurologice importante ; Bl este în totalitate indirectă, atingând valori de 20-40mg/dl (uneori 50mg/dl). Transaminazele şi toate celelalte teste hepatice în afara Bl sunt normale. Urina nu conține Bl, bila colectată din duoden este palidă, nu conține pigmenți biliari. Biopsia hepatică este fără modificări, în afara unor posibili trombi biliari.

Evoluția naturală este infaustă; fără tratament viguros majoritatea decedează până în 15 luni. Mai puțin de 100 de bolnavi au atins vârsta pubertății.



*Tabelul 52*

**Diagnosticul pozitiv şi diferențial al icterelor frecvente**

| Afecțiune/parametru | Litiază coledociană | Cancer periampular | Hepatită acută | Icter colestatic medicamentos | Ciroză biliară primitivă |
|---|---|---|---|---|---|
| Antecedente | dispepsie colici | - | Contact infectant, injecții transfuzii etc. | consum de medicamente | prurit |
| Durere | colică biliară | Durere constantă epigastrică | sau disconfort minim | - | - |
| Prurit | ± | + | tranzitoriu | + | +++ |
| Instalare | lentă | lentă | rapidă | rapidă | progresivă |
| Evoluție | fluctuantă | progresivă | remitere lentă | variabilă | persistentă |
| Scădere ponderală | ± | +++ | ± | ± | + |
| Pacient | femeie tânără, obeză | peste 40 de ani | tânăr | frecvent femeie, posibil nevrotică | femeie peste 40 de ani |
| Intensitatea icterului | moderat | intens | moderat, variabil | variabil | intens |
| Ficat | hepatomegalie sensibilă | hepatomegalie nedureroasă | hepatomegalie dureroasă | hepatomegalie modestă | variabil |
| Ascită | - | posibil | - | - | posibil |
| Veziculă biliară palpabilă | - | + | - | - | - |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Arie colecistică sensibilă | + | - | - | - | - |
| Splenomegalie | - | ocazional | ± | - | + |
| Leucocite↑↓ | ↑ sau N | ↑ sau N | ↓ | N | ↓ sau N |
| Scaun culoare | palid | palid | variabil | palid | palid |
| Hemocult | - | ± | - | - | - |
| Urină: urobilinogen | + | - | - precoce; +tardiv | - precoce | variabil |
| FA | >3N | >3N | <3N | >3N | >3N |
| TGP | <5N | <5N | >10N | >5N | <5N |
| Ecografie, CT | căi biliare dilatate, calculi | căi biliare dilatate, colecist destins, tumoră | Splenomegalie, căi biliare normale | N | ficat cirotic, splenomegalie |
| Următoarea treaptă de diagnostic/tratament | CPRE sau MRCP | ±CPRE | markeri virali | eliminarea medicamentului | AMA, LKM |



## TRATAMENT

În primele luni de viaţă se recomandă *fototerapia* intensă (acţionează transformând Bl în fotoizomeri solubili care pot fi eliminaţi în bilă fără conjugare) 12 ore/zi, care îşi pierde însă pe parcurs din eficienţă. *Fenobarbitalul* reduce doar vag Bl. Alte posibilităţi de tratament constau în separarea plasmei, „exchange blood transfusion", carbonat de calciu, fosfat de calciu, agar, zinc, colestiramina. Singurul tratament care asigură vindecarea este *transplantul de ficat* sau chiar numai de hepatocite.

↳ ***SINDROMUL CRIGLER NAJAR TIP II*** (sindromul Arias) este o formă atenuată a tipului I, caracterizat printr-o activitate reziduală a glucuroniltransferazei, numai o izoenzimă fiind deficitară. Ca urmare, prin bilă se identifică şi bilirubină conjugată, predominant sub formă de monoglucuronid. Icterul apare în primul an de viaţă sau, mai rar, în primii 20-30 de ani; bilirubina este crescută predominant pe seama celei *indirecte*, menţinându-se la valori de 6-20mg/dl. În cursul intervenţiilor chirurgicale, sepsis, acidoză, post prelungit, icterul se accentuează, Bl atingând valori de 40 mg/dl asociată cu icter nuclear. Episoadele prelungite şi repetate de icter nuclear duc la *modificări neurologice* ireversibile (tremor intenţional, modificări EEG, deficit intelectual etc.). Ca şi în tipul I, nu există stigmate sugestive, culoarea scaunului şi urinei fiind normale, probele hepatice fiind normale, cu excepţia Bl, nu există hepato-splenomegalie, iar PBH evidenţiază doar trombi biliari şi hipertrofia reticulului endoplasmatic şi a aparatului Golgi. Diferenţierea între tipul I şi II se face cel mai uşor prin *analiza cromatografică a bilei* care evidenţiază în tipul II *prezenţa Bl conjugate*. *Prognosticul* este mai bun decât în cazul precedentului tip, dar pacientul trebuie avertizat asupra posibilităţii icterului nuclear şi sfătuit să evite pe cât posibil situaţiile de risc.

**TRATAMENT**

*Tratamentul* constă în administrare de *fenobarbital* (60mgx3/zi) sau *fenitoin* asociate cu *fosfat de calciu*; se poate obține o reducere a Bl cu 20-30%.

↳ ***SINDROMUL GILBERT-MEULENGRACHT*** este definit ca o condiție familială benignă, caracterizată de *hiperbilirubinemie neconjugată modestă* (1-5mg/dl) care nu se datorează hemolizei şi se însoțește de teste hepatice şi histologie hepatică normale. Prevalența în populație este de circa 5%. Defectul genetic este situat pe cromozomul 2 şi se transmite *autosomal dominant* cu penetranță variabilă.

*Patogenia* sindromului Gilbert nu este pe deplin descifrată, mai multe mecanisme concurând: hemoliză minoră, supraproducție, activitate enzimatică scăzută, deficite membranare care determină scăderea influxului intrahepatic.

*Simptomatologia* pacientului poate fi absentă, cu excepția percepției *icterului,* sau poate fi destul de zgomotoasă şi aparent fără nici o legătură cu intensitatea icterului: iritabilitate, modificări inexplicabile ale dispoziției, oboseală, disconfort abdominal epigastric, disfuncții vegetative diverse. Aceste manifestări par a fi doar epifenomene, reacții ipohondriace la icter.

*Icterul* este modest, cu fluctuații mari în câteva zile, accentuat de post prelungit, efort fizic, menstruație, medicamente, stress. Debutul este în perioada 15-30 de ani, fiind extrem de rar la noi-născuți şi copii. Ficatul şi splina sunt în limite normale, testele hepatice normale, fără semne de hemoliză (prezente doar la valori mari ale Bl).

*Diagnosticul* se suspicionează când Bl indirectă este crescută modest, testele hepatice normale, ecografia normală. Diagnosticul poate fi validat prin: acizi biliari normali, reticulocite normale, gradientul biliar dintre Bl mono- şi conjugată crescut, creşterea valorilor Bl după post, sau diete fără grăsimi, exercițiu fizic şi după testul cu nicotină (creşterea Bl cu





mai mult de 0,9ml/dl după administrarea a 50mg de acid nicotinic) şi scăderea după fenobarbital.

**TRATAMENT**

Tratamentul constă în primul rând în asigurarea pacientului despre benignitatea afecțiunii (o boală cosmetică) şi neinfluențarea speranței de viață.

## *2. CONDIȚII CARACTERIZATE DE HIPERBILIRUBINEMIE DIRECTĂ (CONJUGATĂ)*

**BOLI EREDITARE**

↳ ***SINDROMUL DUBIN-JOHNSON*** este o afecțiune autosomal recesivă rară (mai comună la evreii iranieni) caracterizată prin icter moderat, cronic, intermitent cu *hiperbilirubinemie directă* şi *parțial indirectă, bilirubinurie* şi *ficat negru-verzui*. Defectul constă într-un deficit de excreție a anionilor organici (deci nu a sărurilor biliare) la nivelul membranei canaliculare a hepatocitului.

*Simptomatologia* se instalează între 10-30 de ani, brusc sau progresiv prin icter moderat, neasociat cu prurit, agravat sau precipitat de infecții, anticoncepționale, stress, sarcină, alcool, hepatită virală. Alte simptome descrise în cadrul acestui sindrom sunt: astenie, disconfort epigastric, greață, inapetență.

*Biochimic* în icterul cronic se evidențiază *hiperbilirubinemie* predominant *directă* (peste 60%) cu valori între 2-6mg/dl (putând creşte în timpul atacurilor icterice până la 20mg/dl), teste hepatice funcționale normale, colalemie normală, *bilirubinurie, urobilirubinemie;* coproporfirinele urinare sunt normale, dar cu creşterea tipului I la mai mult de 80% pe seama scăderii tipului III. *Colecistografia orală* nu opacifiază colecistul, pe când cea iv, îl evidențiază. În sindromul Dubin-Johnson, defectul fiind în excreția şi nu în preluarea

anionilor organici, după administrarea de BSP nivelul plasmatic la 45 minute este normal dar, datorită refluxului din hepatocite apare un al doilea vârf plasmatic la 90 minute, aspect care face ca testul BSP să fie util pentru diagnostic. Scintigrafia cu Tc99-HIDA indică ficat, veziculă biliară şi arbore biliar normale.

La *laparoscopie* ficatul arată *negru-verzui* cu suprafaţă netedă, lucioasă, iar la PBH se observă *depozite brune în hepatocit*, mai ales în reticulul; endoplasmatic pigmentul la început s-a crezut că este melanină dar se pare că este legat de deficitul de excreţie a anionilor, fiind determinat de triptofan, tirozină, fenilalanină.

**TRATAMENT**

Afecţiunea are o evoluţie benignă, nefiind necesar un tratament, deoarece nu există niciunul care ar putea influenţa condiţia. În atacurile icterice se poate administra fenobarbital.

↳ ***SINDROMUL ROTOR*** este o afecţiune ereditară cu transmitere autosomal recesivă, similară clinic cu sindromul Dubin-Johnson, fiind caracterizată prin *hiperbilirubinemie* predominant *conjugată*, teste hepatice normale (în afara Bl care este în general cuprinsă între 2-5mg/dl). Spre deosebire de sindromul Dubin-Johnson ficatul are culoare normală, nu există nici pigment, nici depozite de bilă în hepatocit. Defectul pare a fi unul de influx sau stocare a bilirubinei. La *colecistografie orală*, colecistul se opacifiază, dar nu se obţine nici o imagine la scintigrafia cu Tc99-HIDA. Excreţia urinară a coproporfirinelor este crescută, iar cea tip I reprezintă mai puţin de 80%. La testul BSP aspectul este normal, nu există al doilea vârf al nivelului plasmatic al pigmentului.

Prognosticul este excelent şi nu necesită tratament.





↳ ***COLESTAZA INTRAHEPATICĂ RECURENTĂ BENIGNĂ*** este o condiţie patologică puţin înţeleasă, cu caracter *familial*, dar al cărei mod de transmitere nu a fost descifrat; se caracterizează prin cicluri formate din: 2-4 săptămâni de anorexie, stare generală influenţată şi prurit urmate de apariţia *icterului afebril* asociat cu *hepatomegalie dureroasă*. Crizele seamănă foarte bine cu obstrucţia biliară, durează de la câteva săptămâni la luni, fiind asociate cu scădere ponderală, steatoree, malabsorbţie. Între crize pacienţii sunt asimptomatici. Debutul este în *adolescenţă*, iar perioada dintre crize variază de la luni la ani.

*Testele de laborator* evidenţiază *hiperbilirubinemie directă*, creşterea FA, a GGT şi moderat a aminotransferazelor. *Biopsia* evidenţiază *markeri de colestază intrahepatică în criză* şi aspect normal după criză.

Nu există tratament specific pentru prevenirea sau scurtarea crizelor.

**BOLI DOBÂNDITE**

↳ *SINDROMUL COLECTATIC*

*Definiţie:* ***Sindromul colestatic*** este definit printr-o anomalie a *formării sau secreţiei* şi *transportului bilei* localizată oriunde între membrana bazolaterală (sinusoidală) a hepatocitelor şi papila lui Vater, cu refluarea tuturor componentelor bilei în sânge. Poate fi sau nu însoţit de icter. Se caracterizează funcţional prin scăderea fluxului biliar canalicular, morfologic prin acumularea *bilei* în hepatocit, clinic prin *prurit* (nu obligatoriu), biochimic prin *creşterea FA* (izoenzima biliară) şi a *GGT*.

**CLASIFICARE**

O *clasificare* a colestazei utilă pentru clinician este prezentată în tab. 53.

*Tabelul 53*

**Clasificarea colestazei:**

| Criteriu | Tipuri de colestază |
|---|---|
| Evoluţie | Acută<br>Cronică |
| Prezenţa icterului | Icterică<br>Non-icterică |
| Prezenţa injuriei hepatocitare | Asociată cu hepatocitoliză<br>Fără hepatocitoliză |

• *Colestaza extrahepatică* cuprinde condiţii care determină obstrucţia căii biliare, de obicei în afara ficatului; se includ între aceste cauze şi colangiocarcinoamele hilare care se dezvoltă în coledoc. Mecanismul blocajului poate fi: obstrucţie intralumenală, boală obliterantă ori compresie a ductelor biliare extrahepatice. Cele mai frecvente cauze sunt prezentate în tab. 54 *Tabloul clinic* este în general de *colestază acută* care progresează lent, poate fi tranzitorie sau constantă, cu sau fără icter.

*Tabelul 54.*

**Principalele cauze de colestază extrahepatică**

| | |
|---|---|
| Obstrucţii periampulare | 1. Inflamaţie (oddită)<br>2. Calcul inclavat<br>3. Cancer pancreatic invaziv<br>4. Ampulom vaterian<br>5. Cicatrici<br>6. Diverticuli duodenali (juxta- sau para-ampulari)<br>7. Chist coledocian<br>8. Adenoame<br>9. Paraziţi |
| Obstrucţii ducte biliare | 1. Litiază coledociană<br>2. Colangiocarcinom<br>3. Stricturi postoperatorii<br>4. Chist pancreatic, pancreatită<br>5. Hemobilie<br>6. Cancer al veziculei biliare<br>7. Atrezia ductelor biliare<br>8. Sindrom Mirrizzi |





• *Colestaza intrahepatică* se datorează *obstrucţiei* pasagere sau permanente a ductelor biliare intrahepatice. Drept *cauze* de obstrucţie trebuie considerate o varietate de procese patologice focale sau difuze hepatice sau a căilor biliare care pot realiza acest tip de obstrucţie (tab. 55).

*Tabelul 55*

**Principalele cauze de colestază intrahepatică obstructivă**

| Tip de leziune | Boli |
|---|---|
| Leziuni focale hepatice | Limfoame<br>Adenoame<br>Hemangioame<br>Tumori maligne<br>Abces<br>Chist<br>Boală Caroli<br>Litiază intrahepatică |
| Afecţiuni infiltrative hepatice | Amiloidoză<br>Leucemie<br>Tezaurismoze<br>Steatoză |
| Boli diseminate hepatice | Tuberculoză<br>Sarcoidoză<br>Mucoviscidoză |
| Boli inflamatorii proliferative ale ductelor biliare | Colangită biliară primară<br>Colangită sclerozantă<br>Colangită bacteriană<br>Colangită autoimună |
| Diverse | Reacţie grefă contra gazdă<br>Hipoplazia ductelor biliare |

*Colestaza intrahepatică non-obstructivă* se datorează în primul rând unui deficit în metabolismul acizilor biliari; *cauzele* frecvente sunt enumerate în tab. 56. După cum se observă din tab. 55 şi 56 unele afecţiuni produc colestaza prin mai multe mecanisme.

*Tabelul 56*

**Cauzele colestazei intrahepatice non-obstructive**

| | |
|---|---|
| Colestază intrahepatică dobândită | Alcool<br>Medicamente<br>Hepatită autoimună<br>Sepsis<br>Hepatită cronică<br>Hepatite virale (A-E, citomegalovirus, Ebstein Barr)<br>Ciroză hepatică<br>Sindrom Budd-Chiari<br>Protoporfiria<br>Sindrom paraneoplazic<br>Insuficienţă ventriculară dreaptă<br>Colangită sclerozantă<br>Sindrom Zieve |
| Colestază intrahepatică congenitală | Tezaurismoze (Wilson, hemocromatoză, glicogenoze etc.)<br>Colestază benignă recurentă<br>Sdr. Allagille |

## TABLOU CLINIC

**Tabloul clinic** al sindromului colestatic este pe de o parte consecinţa prezenţei substanţelor refluate în plasmă şi pe de altă parte, absenţei acestora în duoden.

- *Pruritul* poate apărea precoce în evoluţia bolii, având uneori intensităţi insuportabile care pot culmina cu tendinţe de suicid. Alteori trece neobservat ani de zile până se completează tabloul clinic cu alte semne sau simptome ce atrag atenţia. Este clar că se datorează unui component al bilei, dar se pare că nu acizilor biliari care au fost multă vreme suspectaţi fără a se putea dovedi ştiinţific. O ultimă ipoteză susţine implicarea opioizilor endogeni în declanşarea pruritului, supoziţie susţinută şi de efectul antipruriginos al antagoniştilor opioizilor (naloxone, nalmefene).





- *Semnele de grataj* sunt comune mai ales în afecţiuni colestatice cronice, unde se observă o varietate de leziuni de diferite vechimi.
- *Oboseala* este declarată de peste 60% din pacienţi; nu se poate preciza dacă este cauzată de colestază sau de afecţiunea ce o determină.
- *Icterul* este posibil, dar nu obligatoriu.
- *Xantelasmele şi xantoamele* apar datorită deficitului în excreţie a colesterolului şi scăderii catabolismului acestuia. Este necesară o perioadă de cel puţin 3 luni cu o valoare plasmatică a colesterolului peste 400mg/dl, pentru ca aceste leziuni să se producă.
- *Steatoreea* este o consecinţă directă a absenţei sărurilor biliare din intestin şi prin urmare a unei emulsionări ineficiente a grăsimilor cu scăderea absorbţiei lor. *Diareea cu steatoree* duce la apariţia unui *sindrom de malabsorbţie a vitaminelor liposolubile.* Scaunele sunt palide, voluminoase, urât mirositoare; cu cât sunt mai deschise la culoare, cu atât colestaza este mai severă. Apar simptome intestinale: meteorism, inapetenţă, greaţă.
- *Deficitul de vitamine liposolubile* are consecinţe clinice notabile:

- deficitul de *vitamină A* duce la tulburări de vedere nocturnă, modificări ale pielii (pare mai groasă);

- deficitul de *vitamină K* cu prelungirea timpului de protrombină trebuie avut în vedere în sindroamele colestatice prelungite şi nu trebuie uitată corectarea acestuia mai ales înaintea manevrelor diagnostice sau terapeutice invazive; se poate observa o tendinţă crescută la sângerare (echimoze, hematoame);

- deficitul de *vitamină E* este simptomatic mai ales la copii prin slăbiciune musculară, ataxie cerebeloasă, neuropatie;

- deficitul de *vitamină D* conduce la osteodistrofie hepatică (osteomalacie, osteoporoză), manifestată prin dureri

osoase, fracturi, colabarea vertebrelor, pierdere în înălţime, osteoartropatie dureroasă localizată la glezne şi pumni.

- Modificări în *metabolismul cuprului*: cuprul este eliminat prin bilă în proporţie de 80% şi ca urmare în colestază creşte cupremia cu depunere în ţesuturi la un nivel comparabil cu cel din boala Wilson.
- *Semne cardiovasculare*: bradicardia şi hipotensiunea.
- *Insuficienţa hepatică* este stadiul final al unei colestaze cronice; un minim de 3-5 ani de evoluţie este necesar pentru ca aceasta să se instaleze. Este anunţată de accentuarea bruscă şi rapid progresivă a icterului, apariţia sindromului edematos şi a encefalopatiei hepatice.

## EXAMEN PARACLINIC

*Examenele biochimice* reflectă prezenţa în plasmă a tuturor componenţilor bilei, dă indicaţii asupra injuriei hepatice şi eventual asupra etiologiei sindromului colestatic.

**Plasma**

- *Sărurile biliare (colalemia)* sunt mult şi precoce crescute putând fi considerate marker de diagnostic precoce şi de pronostic.
- *Bilirubina conjugată* creşte lent în primele 3 săptămâni ale unei colestaze, apoi fluctuează, păstrând totuşi tendinţa ascendentă. Dacă obstrucţia este rezolvată, Bl scade lent. Poate fi normală.
- *Enzimele de colestază.* Creşterea FA este de importanţă deosebită pentru diagnostic. Deoarece FA este o enzimă ubicvitară, aceasta totuşi nu este specifică pentru colestază; pentru diagnostic, creşterea acesteia trebuie confirmată ca fiind de natură biliară prin creşterea leucin-aminopeptidazei (LAP) sau/şi a GGT.
- *Lipidele serice*: lipidele totale sunt modest crescute, colesterolul, fosfolipidele sunt crescute. Detecţia lipoproteinei X este un marker fidel pentru colestază.





- *Indicele Quick* este scăzut fie doar din cauza malabsorbţiei de vitamină K (corectabil după administrarea i.v. a vitaminei K - test Koller), fie şi din cauza insuficienţei hepatocelulare.
- *Colinesteraza serică* scade în colestaza cronică indicând disfuncţia hepatocitară progresivă.
- *Cupremia* este crescută dar într-o formă netoxică.
- *TGP (ALT)* şi *TGO (AST)* au obişnuit valori mai mici de 100UI/l.

**Urina:** se detectează Bl conjugată şi în măsura în care bila atinge duodenul, urobilinogen.

**Hematologic**: apariţia *eritrocitelor "în ţintă"; anemia* indică boală malignă, iar *leucocitoza cu neutrofilie* o colangită acută;

*Hemoculturile* trebuie prelevate la pacienţii cu obstrucţie biliară, deoarece septicemiile cu bacterii Gram negative sunt frecvente.

Examenele biochimice susţin diagnosticul de colestază, fără a putea da indicii însă dacă este intra- sau extra-hepatică.

## DIAGNOSTIC POZITIV

*Diagnosticul* poate fi stabilit cu acurateţe prin folosirea întregului arsenal clinic şi paraclinic (biochimie, imagistică, histologie). Problema cea mai presantă şi de cea mai mare responsabilitate este diferenţierea între un icter obstructiv extrahepatic chirurgical şi unul fără soluţie chirurgicală.

*Anamneza* oferă unele indicii de diagnostic: 1) consum de alcool, medicamente, hormoni, produse toxice (colestază intrahepatică); 2) colică biliară (litiază coledociană) sau durere persistentă (tumori); 3) febră, frison (colangită datorată litiazei, stricturilor); 4) rectocolita ulcero-hemoragică sugerează posibilitatea colangitei sclerozante; 5) metastazele hepatice ridică problema unei neoplazii.

*Examenul fizic* poate evidenţia semne datorate colestazei (icter, semne de grataj, xantoame), dar şi altele, sugestive pentru

leziunea cauzatoare (tumoră epigastrică), sau semne de impregnaţie neoplazică.

Pentru diagnosticul precis al icterului şi colestazei trebuie urmărit cu precizie un algoritm simplu (fig. 45).

După stabilirea diagnosticului pe baze clinice şi biochimice, orice colestază trebuie investigată *ecografic*. Această metodă oferă date suficiente pentru stabilirea colestazei prin obstrucţie extrahepatică, dând indicaţii chiar asupra nivelului obstrucţiei. Un coledoc de peste 7 mm cu sau fără dilatarea căilor biliare intrahepatice, şi destinderea veziculei biliare sunt diagnostice pentru obstrucţie biliară extrahepatică (tab.57).

*Tabelul 57*

**Elemente ecografice orientative pentru nivelul obstrucţiei**

| Localizarea/element ecografic | Coledoc | Veziculă biliară | Căi biliare intrahepatice |
|---|---|---|---|
| Colestază extrahepatică proximală | Normal | Normal | Dilatate |
| Colestază extrahepatică distală | Dilatat | Destinsă | Dilatate |
| Colestază intrahepatică | Normal | Normală | Nedilatate |

*Computer tomografia* întăreşte datele furnizate de ecografie şi se recomandă doar când aceasta este ambiguă.

Când ecografia sugerează obstrucţia extrahepatică se continuă investigaţiile cu o metodă de vizualizare a căilor biliare: CPRE, MRCP (colangio-pancreatografie RM) sau colangiografia percutană. Când se doreşte o abordare terapeutică, deoarece se suspicionează un calcul sau o stenoză care pot fi tratate endoscopic, se recomandă utilizarea CPRE.

Dacă pacientul este vârstnic cu comorbidităţi importante, iar scopul pare să fie numai diagnosticul se recomandă *colangiografia asistată de rezonanţa magnetică.* Dacă, tehnic, CPRE este imposibilă şi este necesară decompresia arborelui biliar se efectuează tehnica percutană.



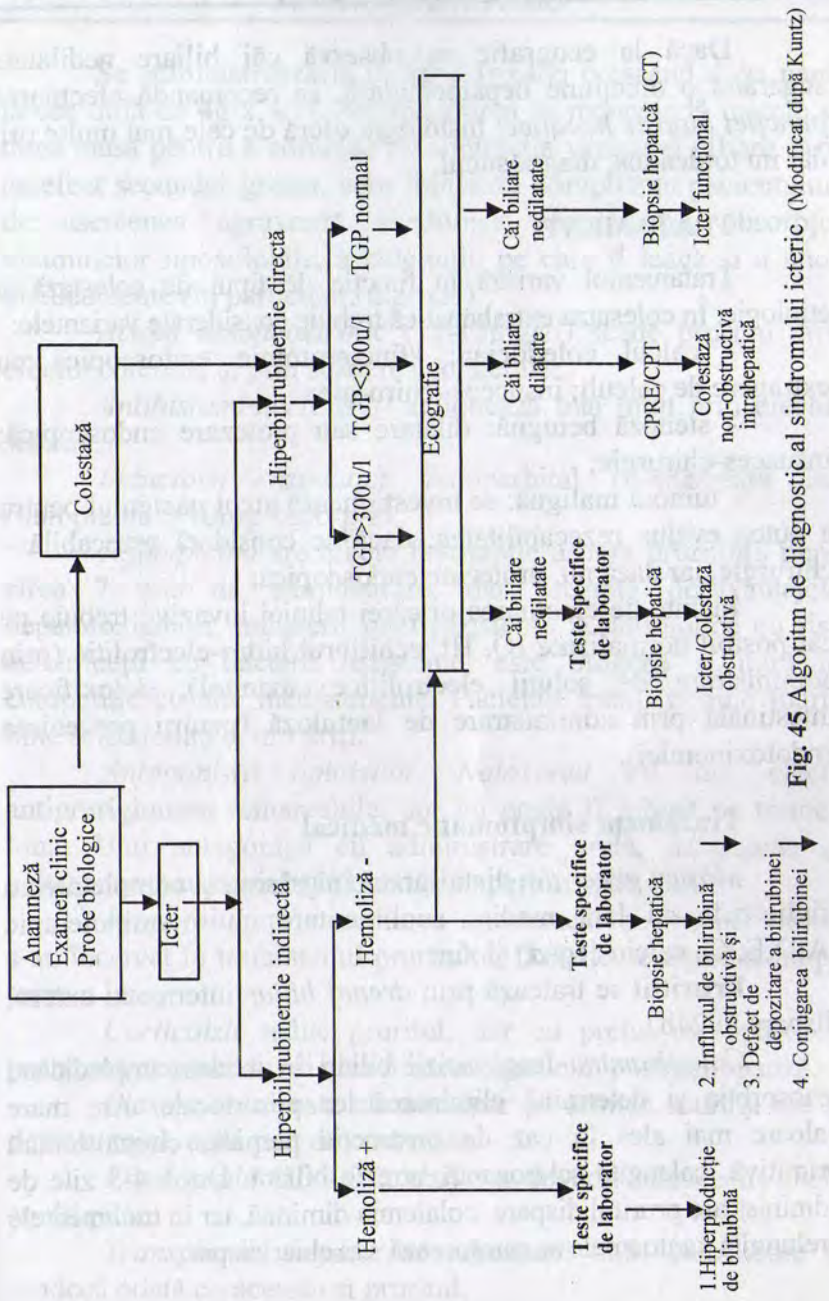



**Fig. 45** Algoritm de diagnostic al sindromului icteric (Modificat după Kuntz)

Dacă la ecografie se observă căi biliare nedilatate sugerând o afecțiune hepatocelulară, se recomandă efectuarea *puncției biopsie hepatice*; histologia oferă de cele mai multe ori, dar nu totdeauna, diagnosticul.

## TRATAMENT

Tratamentul variază în funcție de tipul de colestază și etiologie. În colestaza extrahepatică trebuie considerate variantele:

- calcul coledocian: sfincterotomie endoscopică cu extragere de calculi; insucces -chirurgie;
- stenoză benignă: dilatare sau protezare endoscopică; insucces-chirurgie;
- tumoră malignă: se investighează atent pacientul pentru a putea evalua rezecabilitatea; dacă se consideră rezecabilă – chirurgie, iar dacă nu, protezare endoscopică;

Înainte de efectuarea oricărei tehnici invazive trebuie pe cât posibil normalizate IQ, Ht, echilibrul hidro-electrolitic (prin administrare de soluții electrolitice, manitol), detoxificare intestinală prin administrare de lactuloză (pentru prevenirea endotoxinemiei).

### Tratament simptomatic medical

*Măsuri generale*: dietă săracă în grăsimi și completare cu trigliceride cu lanț mediu; suplimentare cu vitaminoterapie (A;D;E;K), calciu (1g/zi) și zinc.

**Pruritul** se tratează prin *drenaj biliar* intern sau extern; dispare în 24h.

*Colestiramina* leagă acizii biliari în intestin împiedicând reabsorbția și determină eliminarea lor prin fecale. Are mare valoare mai ales în caz de obstrucție parțială, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă, atrezie biliară. După 4-5 zile de administrare pruritul dispare, colalemia diminuă, iar în tratamentele prelungite xantoamele se micșorează sau chiar dispar.





Se administrează la început 1gx4/zi crescând doza până la cea utilă de 4g x 4/zi. Administrarea se recomandă înainte și după masă pentru a coincide cu contracția veziculei biliare. Are ca efect secundar greața, care limitează complianța pacientului; de asemenea agravează steatoreea, diminuează absorbția vitaminelor liposolubile, a calciului, pe care îl leagă și a unor medicamente (în particular, digoxin).

*Acidul ursodeoxicolic* (13-15mg/zi) scade pruritul prin efectul coleretic și prin scăderea colalemiei.

*Antihistaminicele ($H_1$)* acționează mai mult prin efectul sedativ.

*Inductorii enzimatici*: fenobarbital 100mg/seara sau rifampicina 5-10mg/kgcorp/zi.

*Rifampicina* are efecte favorabile asupra pruritului după circa 7 zile de administrare, dar prezintă dezavantajele hepatotoxicității, inducerii unei rezistențe la antibiotice cu risc de infecții cu bacterii rezistente, este litogenă și intră în competiție cu alte medicamente. Pacienții tratați trebuie foarte bine selecționați și urmăriți.

*Antagoniștii opioizilor. Naloxonul* i.v. are efecte antipruriginoase remarcabile, dar nu poate fi folosit pe termen lung. Unii antagoniști cu administrare orală, nalmefene și naltrexone s-au dovedit în condiții experimentale utili.

*Propofolul,* prin acțiunea anestezică, și *ondansetronul* s-au încercat în tratamentul pruritului, fără efecte consistente pe termen lung.

*Corticoizii* reduc pruritul, dar cu prețul osteoporozei, problemă deosebită mai ales pentru femeile în postmenopauză.

*Plasmafereza* este eficace doar pe termen scurt și are și dezavantajul unui preț de cost mare.

*Fototerapia* (10000 lux/zi) s-a dovedit eficace în unele studii pilot.

*Transplantul hepatic* se adresează bolii cauzatoare și vindecă odată cu aceasta și pruritul.

**Tulburările nutriționale**

Absența sărurilor biliare din intestin determină tulburări de absorbție care pot fi corectate cu:

- vitamina K p.o. 10mg/zi
- vitamina A p.o. 250000ui/zi
- vitamina D p.o. 400-4000ui/zi
- vitamina K i.v. 10mg/lună
- vitamina A i.m. 100000ui/1-3luni
- vitamina D i.m. 100000ui/lună
- vitamina E p.o. 200mg/zi sau i.m. 10mg/zi.

**Tulburările osoase**

Tatamentul se face sub controlul osteodensitometriei (malacie, osteoporoză) şi a nivelului plasmatic a 25-hidroxivitaminei D. Se administrează când s-a dovedit că este deficientă, p.o. 50 000 UI x3/săptămână sau i.m. 100000UI/lună. Se recomandă 1,5g Calciu elementar /zi.

Se recomandă expunerea moderată la soare şi exercițiu fizic. După menopauză tratamentul cu estrogeni este necesar.

Se evită corticoterapia la cei cu osteomalacie hepatică. După transplant, problemele osoase se amplifică şi trebuie mai atent supravegheate.



# BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ


1. **Ahlquist D.A., Klee G.G., McGill D.B.,** Colorectal cancer detection in the practice setting, 1990.
2. **Allan R.N., Keighley M.R.B., Alexander-Williams J, Hawkins** C.F. Inflammatory Bowell Diseases, 1990.
3. **Bacon B.R., Farahvast M.J, Janey C.G.** Nonalcoholic steatohepatitis an expanded clinical entity. Gastroenterology 1994.
4. **Baker S.J., Markowitz S., Fearon E.R..** Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. Scince 249, 1990.
5. **Bigard M. C.** Guide pratique des maladies du tube digestiv. MMI Editions-Masson 2001
6. **Bloom S.** Practical Gastroenterology. Ed. Martin Dunitz, 2001.
7. **Boring C.C., Squires T.S., Tong T.** Cancer statistics, 1991.
8. **Brandt L. J.** Clinical Practice of Gastroenterology; vol. 1-2, Churchill Livingstone, 1999.
9. **Brunt E.M.,** Gradind and staging: the histopatological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyand. Hepatology 2000.
10. **Carey M.C.,** Pathogenesis of gallstones. Ann. J. Surg. 165:410, 1993.
11. **Chedid A, Mendelhall C.L., Gartside P.** Prognostic factors in alcoholic liver disease. Am J. Gastroenterol. 1991.
12. **Cheshire E., Mosby's Crash Course.** Gastrointestinal System, 1998.
13. **Colombo M.,** Screening for cancer in viral hepatitis. Clin. Liver Dis. 2001.

14. **Dooley J.S..** Extrahepatic biliary obstruction: sistemic effects, diagnosis, management, Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford University Press, Oxford 1999.
15. **Eddy D.M.,** Screening for colo rectal cancer. A. Intern. Med. 1990
16. **Everhart J.E., Khare M., Hill M, et al**: Prevalcence and ethnic difference in gallblader disease in the United States. Gastroenterology 117:632, 1999.
17. **Fromm H.** Medical management of gallstones. In Zakim D., Boyer TD, eds. Hepatology: A Textbook of Liver Disease, ed. 4, 2002.
18. **Garcia-Tsao G.** Current management of the complication of cirrhosis and portal hypertension variceal hemorrage ascites and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001.
19. **Gherasim L.,** Medicină Internă, Ediţia a II-a. Editura Medicală, Bucureşti, 2001.
20. **Graham D.Y.,** Campylobacter pylori and peptic ulcer disease, 1989
21. **Grigorescu M.,** Tratat de Gastroenterologie, Vol 1-2. Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 2001.
22. **Hamilton S.R.** Reflux esophagitis and Barrett esophagus, 1990. Hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2001.
23. **Hosking S.W., Smart H.L., Jauson A.G.,** Anorectal varices, haemorroids and portal hypertension. Lancet 1989.
24. **Ishak K., Baptista A., Bianchi L.,** Histological grading and staging of chronic hepatitis 1995.
25. **Kirshner H.S.** Causes of neurogenic of disfagia, 1989.
26. **Lam I., Lombard M.,** Mosby's Crash Course. Gastroenterology, 1998.



27. **Langman M.J.S.** Peptic Ulcer. The Epidemiology of Chronic digestiv disease. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1979.
28. **Lee SP, Nicholls J.F.,** Nature and composition of biliary sludge. Gastroenterology 1986.
29. **Lehnert T., Stenberg S., Sprossman M.,** De Cose J., Early gastric cancer. Am. J. Surg. 1989.
30. **Liang T.J., Rehermann B., Seeff L.B., Hoofnagle J.H.** Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. Ann Intern. Med. 2000.
31. **Lindor K.D., Ott B.J., Hughes R.W.** Ballon dilation of upper digestive tract strictures, 1985.
32. **Mihas A.A., Tavassoli M.,** Laboratory markers of the etanol intake and abuse: critical approchal. Am. J. Med. Sci. 1992.
33. **Morgan M.Y, Sherlock S., Scheuer P.J.** Acute cholestasis, hepatic failure and fatty liver in the alcoholic. Scand J. Gastroenterol 1978.
34. **Mori M., Fukuda T., Enjoji M.** Adenosquamous Carcinoma of the stomach. Gastroenterology 1987.
35. **Morson B.C., Dawson I.M.P., Day D.W.,** Inflammatory disorders of the small intestine. In Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology, Chicago, Blackwell 1990.
36. **Mulaga E.,** Fromm H: Extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones revisited: current status and future promises. J. Gastroent. Hepatol. 15:239-243, 2000.
37. **Obermayer – Straub P, Strassburg C.P., Mauns M.P..** Autoimune hepatitis. J. Hepatol 2000.
38. **Parsonnett J., Friedman G.D., Vandessteen D.P.** Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N. Engl. J. Med. 1991.
39. **Scheuer P.J., Lefkowitch L.H..** Liver Biopsy interpretation, 2th ed. London: WB Saunders 2000.

40. **Sherlock S.,** Chronic hepatitis and cirrhosis. Hepatology 1994.
41. **Sherlock S., Dooley J.** Diseases of the Liver and Biliary System, 2002.
42. **Sleisenger M.,** Fortrand J. Gastrointestinal diseases, 1993.
43. **Song Y.H., Mardh S.,** The occurace of gastric and duodenal auto-antibodies in peptic ulcer disease. Acta. Physiol. Scand 1989.
44. **Sorensen H.T., Friis S, Olsen J.H.,** Risk of Liver and other types of cancer in patients with cirrohis; a natiowide cohort study in Denmark. Hepatology 1998.
45. **Stanciu C.** Gastroenterologie Practică, Vol. 1,2,3. Editura Junimea, Iaşi, 1974.
46. **Stanciu C., Trifan Anca, Ionescu D..** Curs de Semiologie Medicală, Aparatul digestiv. Editura Junimea, Iaşi, 2002.
47. **Sugimachi K., Itustui S.,** Development of diagnosis and surgical treatment for patients with carcinoma of the esophagus. Semin. Surg. Oncol. 1990.
48. **Ungureanu G., Covic Maria,** Terapeutică Medicală. Editura Polirom, Iaşi, 2000.
49. **Walt R.P.,** Prostaglandins and peptic ulcer therapy, Scand. J. Gastroenterol. 1990.
50. **Whelan G.,** Epidemiology of inflammatory bowel disease. Gastroenterol. Clin. North. Am 1990.
51. **Zakim D., Boyer T. Hepatology** – A Textbook of liver diseases, 2003.